



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

# **UJI TERATOGENITAS PEMANIS STEVIA DAN PENGARUHNYA TERHADAP HEMATOLOGIS, HISTOLOGIS ORGAN HATI DAN GINJAL INDUK MENCIT PUTIH**

## **TESIS**



**Kriana Efendi**  
**0821213014**

**PROGRAM PASCASARJANA**  
**UNIVERSITAS ANDALAS**  
**2011**

# **UJI TERATOGENITAS PEMANIS STEVIA DAN PENGARUHNYA TERHADAP HEMATOLOGIS, HISTOLOGIS ORGAN HATI DAN GINJAL INDUK MENCIT PUTIH**

Oleh : Kriana Efendi

(Di bawah bimbingan Prof. Dr. Almahdy, Apt. dan Prof. Dr. Helmi Arifin, MS., Apt.)

## **RINGKASAN**

Dewasa ini banyak pemakaian bahan pemanis selain sukrosa dalam pembuatan makanan dan minuman terutama bahan pemanis buatan. Disamping harganya murah, juga bisa memberikan rasa manis yang berlipat ganda dibandingkan dengan sukrosa. Ternyata dari hasil penelitian, pemakaian pemanis buatan seperti sakarin dan siklamat dapat memicu timbulnya kanker. Oleh karena itu perlu dicarikan alternatif untuk menggantikan sakarin dan siklamat. Salah satu alternatif yang mulai digunakan yaitu berasal dari tumbuhan *Stevia rebaudiana* Bertoni. Selain sebagai pemanis, tumbuhan ini juga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan tekanan darah, sehingga pemakaiannya semakin luas dan tidak tertutup kemungkinan pemakaian oleh ibu hamil. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian pengaruhnya terhadap perkembangan janin.

Penelitian ini menggunakan bahan baku pemanis stevia dengan nama GSG 95 ( *Glycosylated Steviol Glycosides* ) yang merupakan bahan baku produk makanan sebagai pemanis. Hewan percobaan yang digunakan yaitu mencit betina yang berumur lebih kurang 2 bulan dengan berat badan antara 25 – 30 gram. Mencit yang dinyatakan hamil dikelompokkan menjadi 3 kelompok, yaitu : kelompok kontrol hanya diberi aquadest, kelompok dosis I diberi larutan pemanis

stevia dengan dosis 5 g/kg BB dan kelompok dosis II diberi larutan pemanis stevia dengan dosis 10 g/kg BB. Pemberian perlakuan dilakukan pada masa organogenesis yaitu pada hari ke-6 sampai hari ke-14 masa kehamilan. Pada hari ke-0 dan ke-15 dilakukan pengambilan darah melalui sinus orbital pada mata untuk dilakukan pemeriksaan hematologis.

Pada hari ke-18 kehamilan dilakukan pembedahan terhadap induk mencit dan dilakukan pengamatan terhadap jumlah fetus, jenis kelamin, berat fetus, fetus yang mati, kecacatan makroskopis. Dari hasil perhitungan statistik terhadap jumlah fetus dan berat fetus Data yang diperoleh Hasil perhitungan ANAVA satu arah antar kelompok menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan jumlah fetus secara bermakna dengan nilai signifikansi 0,304. Hal ini berarti bahwa pemberian pemanis Stevia pada masa organogenesis tidak berpengaruh terhadap jumlah fetus yang dilahirkan dari masing – masing kelompok. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 8 dan 9. Dari hasil pengamatan terhadap sistem kerangka fetus yang di fiksasi dengan larutan alizarin didapat hasil bahwa zat uji tidak mempengaruhi proses osifikasi dan perkembangan kerangka fetus. Dari hasil pengamatan kecacatan fetus secara makroskopis tidak ditemukan kelainan, tetapi pada kelompok dosis I dan dosis II ditemukan beberapa ekor yang mengalami perlambatan pertumbuhan, mati dan trombosis.

Dari hasil analisis terhadap hematologis, pemberian pemanis stevia dapat mempengaruhi hematologis mencit induk, tetapi masih dalam batasan normal. Dari hasil analisis terhadap histologis hati dan ginjal induk didapat hasil bahwa pemberian pemanis stevia tidak mempengaruhi ginjal dan hati.





*Allah akan meninggikan orang-orang beriman  
dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan  
beberapa derajat. ( Alqur'an surat Mujaadilah ayat 11 )*

*Sambutlah kehidupan pagi yang bahagia  
Sebuah 'itrah karuniah yang sangat alami  
Untuk menemukan diri dan kebahagiaan sejati  
Kebangkitan diri memerlukan keyakinan, konsistensi, kecerdasan  
kesehatan fisik dan kelembutan hati.....*

*Milikilah kebenaran hati nurani  
Sambutlah matahari pagi dengan optimisme  
Kesegaran jiwa dapat menggugah rasa  
Hidupnya HATM adalah petunjuk  
Matinya HATM adalah sesat  
Sehatnya HATM adalah bersih  
Sakitnya HATM adalah rasa bosan  
Bangunnya HATM adalah dzikir  
Tidurnya HATM adalah lalai  
Bekerjalah dengan ikhlas, mauas, cerdas, keras dan tuntas  
Milikilah jati diri dan visi pribadi  
Jadilah menjadi dirimu sendiri  
Milikilah kebahagiaan yang hakiki.....*



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

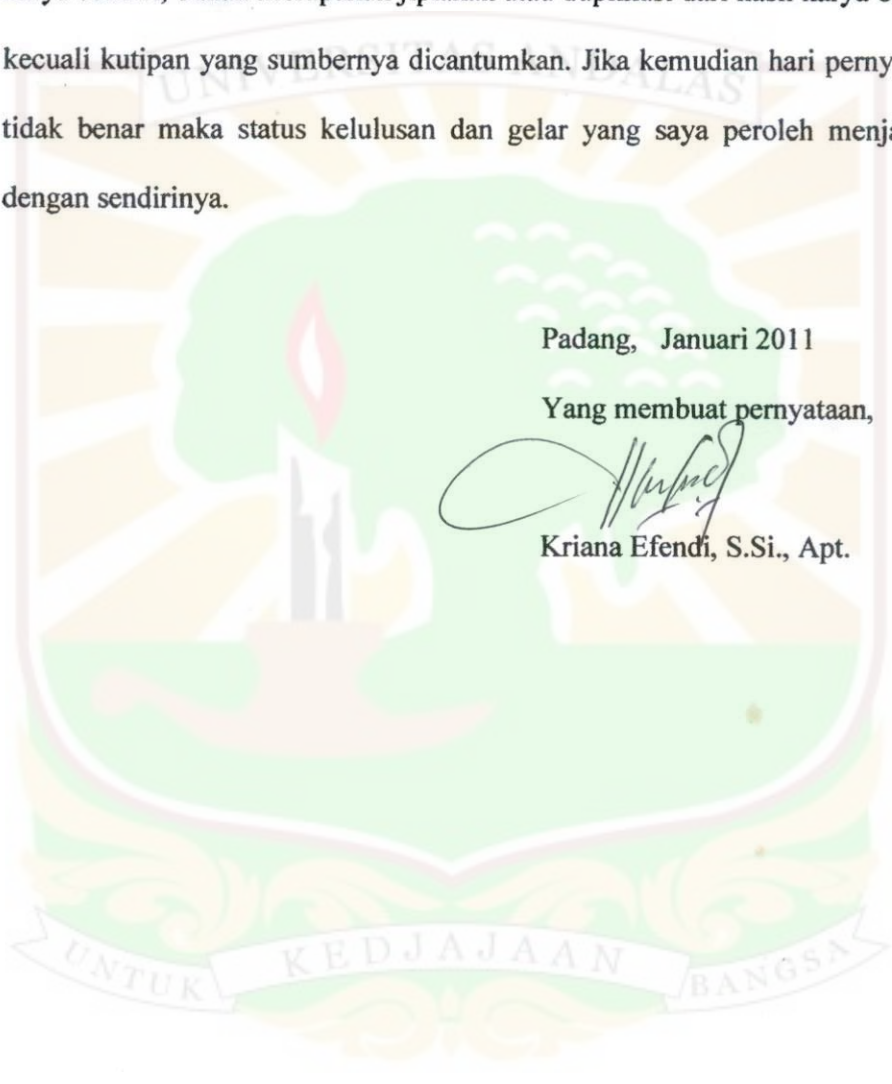
Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis yang saya tulis dengan judul “ **Uji Teratogenitas Pemanis Stevia dan Pengaruhnya terhadap Hematologis, Histologis Organ Hati dan Ginjal Induk Mencit Putih** “ adalah hasil kerja / karya sendiri, bukan merupakan jiplakan atau duplikasi dari hasil karya orang lain kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan. Jika kemudian hari pernyataan ini tidak benar maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Januari 2011

Yang membuat pernyataan,



Kriana Efendi, S.Si., Apt.



## RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 21 Agustus 1980 di daerah Cariu Kabupaten Bogor – Jawa Barat dan merupakan anak ke-2 dari empat bersaudara dari pasangan H. Sulaeman Efendi dan Hj. Ratnawati. Penulis menamatkan Pendidikan Sekolah Dasar (SD) sampai SMU di daerah kelahirannya, Lulus SD pada tahun 1993, SMP tahun 1996 dan SMU tahun 1999. Setelah tamat SMU penulis melanjutkan studi S1 di Jurusan Farmasi FMIPA – UHAMKA dan lulus pada tahun 2004 dan bekerja di sebuah Apotek di daerah Bogor. Penulis telah menikah pada tahun 2005 dengan Yuni Zahraini, SKM dan dikaruniai seorang putri dengan nama Keyzia Nailatusy Efendi. Pada tahun 2006 penulis melanjutkan Program Apoteker di kampus yang sama dan lulus pada tahun 2007 kemudian langsung diangkat menjadi staf pengajar di kampus UHAMKA. Pria yang biasa di panggil Akri ini memperoleh kesempatan untuk melanjutkan studi pascasarjana di Universitas Andalas, Padang pada tahun 2008 dengan bantuan beasiswa BPPS dari Dirjen Dikti dan berhasil menyelesaikan studinya pada awal tahun 2011.



## KATA PENGANTAR

### *Bismillahirrahmanirrahim*

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan Tesis dengan judul **“Uji Teratogenitas Pemanis Stevia dan Pengaruhnya terhadap Hematologis, Histologis Organ Hati dan Ginjal Induk Mencit Putih ”**.

Pada kesempatan ini izinkanlah penulis untuk menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Almahdy, Apt dan Prof. Dr. Helmi Arifin, MS., Apt. selaku komisi pembimbing yang telah banyak memberikan masukan dalam penyusunan tesis ini;
2. Prof. Dr. Ir. H. Novirman, Jamarun, M.Sc. selaku Direktur Program Pascasarjana UNAND;
3. Prof. Dr. Akmal Djamaan, M.S., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi Pascasarjana UNAND periode 2011 - sekarang;
4. Prof. Dr. Dachriyanus, Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi Pascasarjana UNAND periode 2008 – 2011.
5. Staf pengajar Pascasarjana UNAND;
6. Prof. Dr. Suyatno, M.Pd selaku Rektor UHAMKA;
7. Drs. H. Endang Abutarya, M.Pd, selaku Dekan FMIPA UHAMKA;
8. Dosen – dosen FMIPA UHAMKA yang telah memberikan masukan dalam penelitian ini;
9. Istri tercinta, Yuni Zahraini, SKM. dan putri tercinta Keyzia Nailatusy Efendi yang selalu memberikan motivasi,
10. Syofyan, M.Farm., Apt. dan keluarga, Fith Khaira Nursal, M.Si., Apt. yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi;
11. Drs. Cornelis Adimunca, Dr. Dadang Kusmana, pa Usyadi dan petugas laboratorium yang banyak membantu proses penelitian;
12. Rekan-rekan seperjuangan;
13. Semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam dalam penulisan tesis ini, untuk itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun.

Penulis berharap tesis ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca pada umumnya serta perkembangan ilmu pengetahuan dimasa yang akan datang.

Jakarta, Januari 2011

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hal.
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiii</b>
<b>I. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Perumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Tanaman <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni .....	4
2.2 Pemanis .....	6
2.3 Hematologis .....	9
2.4 Teratogen .....	15
2.5. Histologi .....	16
<b>III. METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Tempat dan Waktu .....	18
3.2 Alat dan Bahan .....	18
3.3 Prosedur Kerja .....	19
3.4 Analisis Data .....	23
<b>IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil Pengamatan .....	24
4.2 Pembahasan .....	30
<b>V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan .....	36
5.2 Saran .....	36
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>37</b>
<b>LAMPIRAN</b>	



## DAFTAR TABEL

	Hal.
Tabel 1. Senyawa Kandungan Tanaman Stevia .....	6
Tabel 2. Berat Badan Mencit pada Hari ke-0 kehamilan .....	24
Tabel 3. Berat Badan Mencit pada Hari ke-18 kehamilan .....	24
Tabel 4. Persentasi Kenaikan Berat Badan Mencit selama Kehamilan .....	25
Tabel 5. Data Jumlah dan Berat Rata-rata Fetus .....	26
Tabel 6. Data Jumlah Leukosit Darah Mencit Hamil pada hari ke-0 dan ke-15( $\mu\text{L}^{-1}$ ) .....	27
Tabel 7. Data Jumlah Eritrosit Darah Mencit Hamil pada hari ke-0 dan ke-15 ( $\mu\text{L}^{-1}$ ) .....	27
Tabel 8. Data Jumlah Trombosit Darah Mencit Hamil pada hari ke-0 dan ke-15 ( $\mu\text{L}^{-1}$ ) .....	27
Tabel 9. Data Jumlah Hemoglobin Darah Mencit Hamil pada hari ke-0 dan ke-15 ( g/dL ) .....	28
Tabel 10. Pengamatan Fetus secara Makroskopis .....	28
Tabel 11. Pengamatan Tulang Rangka Fetus .....	29
Tabel 12. Diameter Glomerulus Ginjal ( $\mu\text{m}$ ) .....	30
Tabel 13. Jarak ruang antara Glomerulus Ginjal dengan kapsul Bowman ( $\mu\text{m}$ ) .....	30
Tabel 14. Diameter Vena Sentralis ( $\mu\text{m}$ ) .....	31



## DAFTAR GAMBAR

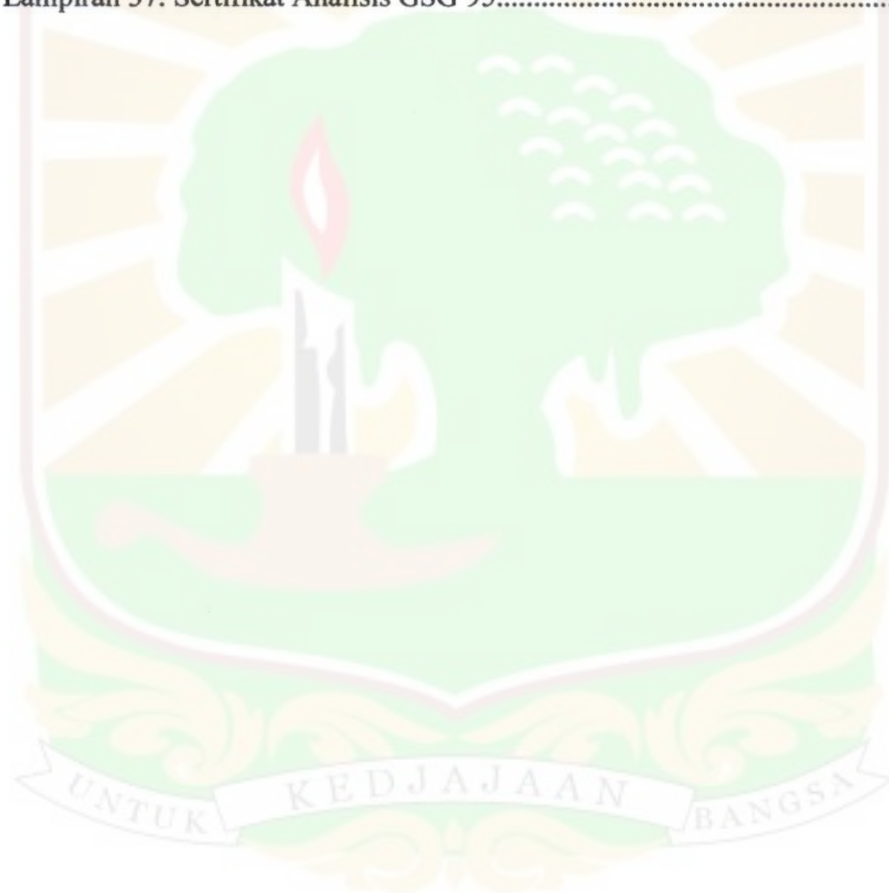
	Hal.
Gambar 1. Tanaman <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni.....	4
Gambar 2. Rumus Bangun Senyawa Glikosida.....	5
Gambar 3. Serbuk Pemanis Stevia GSG 95 ( <i>Glycosylated Steviol Glycosides</i> ) .....	79
Gambar 4. Sumbat Vagina ( <i>vagina plug</i> ).....	79
Gambar 5. Mencit yang di laparaktomi pada hari ke-18.....	80
Gambar 6. Fetus setelah dikeluarkan dari uterus.....	80
Gambar 7. Trombosis pada beberapa bagian tubuh fetus.....	81
Gambar 8. Fetus yang mengalami lambat pertumbuhan .....	81
Gambar 9. Fetus yang telah di fiksasi dengan larutan Bouin's .....	82
Gambar 10. Jaringan langit-langit ( <i>Cleft palate</i> ).....	82
Gambar 11. Alat pengukur darah .....	83
Gambar 12. Grafik rata-rata berat badan mencit hari ke-0 dan ke-18 masa kehamilan .....	84
Gambar 13. Grafik kenaikan rata-rata berat badan induk mencit selama kehamilan pada tiap kelompok dosis.....	85
Gambar 14. Grafik Pemeriksaan Jumlah Leukosit dan Eritrosit Darah pada Hari ke-0 dan ke-15 Masa Kehamilan .....	86
Gambar 15. Grafik Pemeriksaan Jumlah Hemoglobin dan Trombosit Darah pada Hari ke-0 dan ke-15 Masa Kehamilan .....	87
Gambar 16. Fetus yang difiksasi dengan larutan Alizarin.....	88
Gambar 17. Histologis glomerulus ginjal induk kelompok kontrol .....	89
Gambar 18. Histologis glomerulus ginjal induk kelompok Dosis 5 g/kg BB .....	89
Gambar 19. Histologis glomerulus ginjal induk kelompok Dosis 10 g/kg BB .....	90
Gambar 20. Histologis hati induk kelompok kontrol .....	91
Gambar 21. Histologis hati induk kelompok dosis 5 g/kg BB .....	91
Gambar 22. Histologis hati induk kelompok dosis 10 g/kg BB .....	92



## DAFTAR LAMPIRAN

	Hal.
Lampiran 1. Uji Normalitas dan Homogenitas Berat Badan Mencit Hari ke-0 Kehamilan .....	40
Lampiran 2. Uji ANAVA Satu arah terhadap Data Berat Badan Mencit Hari ke-0 Kehamilan .....	41
Lampiran 3. Uji Normalitas dan Homogenitas Berat Badan Mencit Hari ke-18 Kehamilan .....	42
Lampiran 4. Uji ANAVA Satu arah terhadap Data Berat Badan Mencit Hari ke-18 Kehamilan .....	43
Lampiran 5. Uji Normalitas dan Homogenitas Kenaikan Berat Badan Mencit selama Kehamilan .....	44
Lampiran 6. Uji ANAVA Satu arah terhadap Data Persentasi Kenaikan Berat Badan Mencit selama Kehamilan .....	45
Lampiran 7. Multiple Comparisons .....	46
Lampiran 8. Uji Normalitas dan Homogenitas Jumlah Fetus .....	47
Lampiran 9. Uji ANAVA Satu arah terhadap Data Jumlah Fetus .....	48
Lampiran 10. Uji Normalitas dan Homogenitas Berat Fetus Rata – Rata .....	49
Lampiran 11. Uji ANAVA Satu arah terhadap Berat Fetus Rata – Rata .....	50
Lampiran 12. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah leukosit hari ke-0 .....	51
Lampiran 13. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah leukosit hari ke-15.....	52
Lampiran 14. Uji ANAVA satu arah data leukosit kelompok kontrol .....	53
Lampiran 15. Uji ANAVA satu arah data jumlah leukosit kelompok Dosis 5 g/kg BB.....	54
Lampiran 16. Uji ANAVA satu arah data jumlah leukosit kelompok Dosis 10 g/kgBB .....	55
Lampiran 17. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah eritrosit hari ke-0 .....	56
Lampiran 18. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah eritrosit hari ke-15 .....	57
Lampiran 19. Uji ANAVA satu arah data jumlah eritrosit kelompok kontrol .....	58
Lampiran 20. Uji ANAVA satu arah data jumlah eritrosit kelompok dosis 5 g/kg BB .....	59
Lampiran 21. Uji ANAVA satu arah data jumlah eritrosit kelompok dosis 10 g/kg BB .....	60
Lampiran 22. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah hemoglobin hari ke-0.....	61
Lampiran 23. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah hemoglobin hari ke-15.....	63
Lampiran 24. Uji ANAVA satu arah data jumlah hemoglobin kelompok Kontrol .....	65
Lampiran 25. Uji ANAVA satu arah data jumlah hemoglobin kelompok dosis 5 g/kg BB .....	66
Lampiran 26. Uji ANAVA satu arah data jumlah hemoglobin kelompok dosis 10 g/kg BB .....	67
Lampiran 27. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah trombosit hari ke-0 .....	68

Lampiran 28. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah trombosit hari ke-15.....	69
Lampiran 29. Uji ANAVA satu arah data jumlah trombosit kelompok kontrol	70
Lampiran 30. Uji ANAVA satu arah data jumlah trombosit kelompok dosis 5 g/kg BB .....	71
Lampiran 31. Uji ANAVA satu arah data jumlah trombosit kelompok dosis 10 g/kg BB .....	72
Lampiran 32. Uji ANAVA satu arah terhadap diameter glomerulus ginjal Induk .....	73
Lampiran 33. Uji ANAVA satu arah terhadap jarak ruang antara glomerulus dan kapsul Bowman ginjal induk .....	74
Lampiran 34. Uji ANAVA satu arah terhadap diameter vena sentralis hati Induk .....	75
Lampiran 35. Skema Pembuatan Preparat Histologi Hati dan Ginjal Mencit	76
Lampiran 36. Skema Pewarnaan Hematoksilin-Eosin .....	77
Lampiran 37. Sertifikat Analisis GSG 95.....	78





## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Saat ini hampir semua jenis makanan dan minuman mengandung bahan tambahan makanan. Penambahan bahan tambahan makanan ini bertujuan untuk meningkatkan nilai gizi makanan, meningkatkan cita rasa, memperpanjang umur simpan. Salah satu dari bahan tambahan makanan yang sering digunakan yaitu pemanis. Gula merupakan bahan pemanis makanan dan minuman yang diproses secara alami maupun sintetis. Dewasa ini banyak pemakaian bahan pemanis selain sukrosa dalam pembuatan makanan dan minuman, terutama bahan pemanis buatan. Disamping harganya murah, pemanis buatan dapat memberikan rasa manis yang berlipat ganda dibandingkan dengan sukrosa.

Seorang profesor ahli fisiologi tumbuhan dari Belgia mempromosikan *Stevia rebaudiana* sebagai tumbuhan baru yang dapat menjadi alternatif gula dalam pangan. Daun stevia mengandung senyawa glikosida diterpen dengan tingkat kemanisan antara 200 – 300 kali gula tebu, tetapi nilai kalorinya sangat rendah (Koyama, 2003).

Beberapa negara di dunia misalnya Jepang, Thailand dan Malaysia telah mengembangkan tanaman stevia sebagai sumber pemanis alami sehingga sangat potensial dijadikan bahan baku pemanis alami. Stevia merupakan genus yang terdiri dari 150 spesies herba dari keluarga bunga matahari (*Asteracea*). Tumbuhan ini di temukan pertama kali pada tahun 1887 oleh peneliti dari Amerika bernama Dr. Moises Santiago Bertoni. Stevia berasal dari kawasan tropika dan sub-tropika di Amerika Selatan dan Amerika Tengah (Anonim, 2003).

Kandungan utama dari *Stevia rebaudiana* Bertoni adalah steviosida, rebaudiosida A – E, dulkosida A, steviolbiosida. Glikosida tersebut yang dapat memberikan rasa manis pada tanaman (Gardana, 2003).

Selain sebagai pemanis, stevia juga dapat digunakan untuk pengobatan diabetes. Dari hasil penelitian dilaporkan bahwa pemberian ekstrak kering daun stevia pada kelinci menunjukkan terjadinya penurunan kadar glukosa darah (Djas, dkk. 1986). Dari penelitian lain dilaporkan bahwa ekstrak stevia juga mampu menurunkan tekanan darah (Chan. Paul, dkk. 1998). Dari hasil studi literatur terhadap keamanan stevia didapat nilai LD<sub>50</sub> pada mencit sebesar 15 g/kg BB (Geuns, 2003).

Mengingat besarnya kemungkinan pemakaian pemanis stevia yang lebih luas sebagai pemanis pengganti gula dan terutama kemungkinan pemakaiannya sebagai penurun kadar gula darah, maka perlu diketahui keamanan pemakaiannya terutama pada orang hamil.

Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian pemanis stevia terhadap perkembangan janin secara kualitatif dan pengaruhnya terhadap hematologis dan histologis organ hati, ginjal induk mencit putih.

## 1.2 Perumusan Masalah

1. Apakah pemberian pemanis stevia pada mencit putih hamil dapat mempengaruhi perkembangan fetus ?
2. Apakah pemberian pemanis stevia pada mencit putih hamil dapat mempengaruhi hematologis pada induk ?



3. Apakah pemberian pemanis stevia pada mencit putih hamil dapat mempengaruhi histologis organ hati dan ginjal pada induk ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian pemanis stevia selama masa organogenesis terhadap perkembangan janin secara kualitatif dan pengaruhnya terhadap hematologis, histologis organ hati dan ginjal induk mencit putih.



## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tanaman *Stevia rebaudiana* Bertoni ( Bekele, 2006 )

#### 2.1.1 Klasifikasi tanaman

Tanaman *Stevia rebaudiana* Bertoni dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*  
Divisi : *Spermatophyta*  
Sub devisi : *Angiospermae*  
Kelas : *Dicotyledonae*  
Bangsa : *Asterales*  
Suku : *Compositae*  
Marga : *Stevia*  
Jenis : *Stevia rebaudiana* Bertoni



Gambar 1. Tanaman *Stevia rebaudiana* Bertoni



### 2.1.2 Deskripsi

Habitat : Semak, semusim tinggi 30 – 90 cm.

Batang : bulat, berbulu, beruas, bercabang, berwarna hijau.

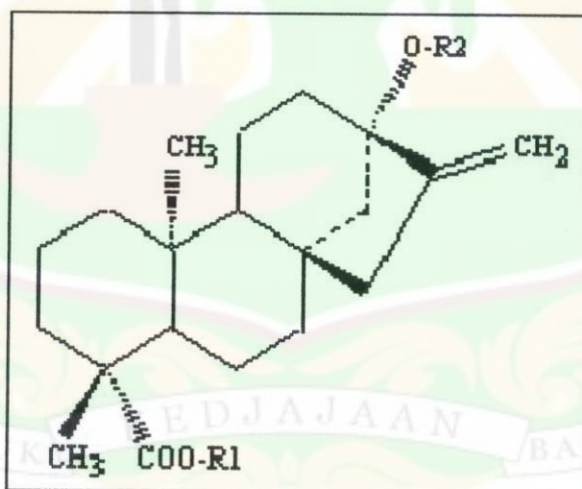
Daun : tunggal, berhadapan, berbentuk bulat telur, panjang 2 – 4 cm dan lebar 1 – 5 cm, tangkai pendek dan berwarna hijau.

Bunga : majemuk, bentuk malai, di ujung dan di ketiak daun, bentuk terompet.

Akar : tunggang.

### 2.1.3 Kandungan kimia

Daun stevia mengandung 3 jenis glikosida, yaitu steviosida yang memiliki rasa manis, rebaudisida dan dulkosida yang ketiganya terikat pada karbohidrat seperti rhamnosa, fruktosa, glukosa, silosa, arabinosa. Senyawa lain yang terdapat dalam daun stevia adalah sterol, tanin dan karotenoid (Anonim, 2003).



Gambar 2. Rumus Bangun Senyawa Glikosida

Tabel 1. Struktur Senyawa Kandungan Tanaman *Steviarebaudiana* Bertoni

NAMA SENYAWA	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Stevioside	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2 $\rightarrow$ 1)
Steviol	H	H
Steviolbioside	H	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2 $\rightarrow$ 1)
Rebaudioside A	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2 $\rightarrow$ 1)   $\beta$ -Glc(3 $\rightarrow$ 1)
Rebaudioside B	H	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2 $\rightarrow$ 1)   $\beta$ -Glc(3 $\rightarrow$ 1)
Rebaudioside C	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\alpha$ -Rha(2 $\rightarrow$ 1)   $\beta$ -Glc(3 $\rightarrow$ 1)
Rebaudioside D	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2 $\rightarrow$ 1)	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2 $\rightarrow$ 1)   $\beta$ -Glc(3 $\rightarrow$ 1)
Rebaudioside E	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2 $\rightarrow$ 1)	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2 $\rightarrow$ 1)
Rebaudioside F	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Xyl(2 $\rightarrow$ 1)   $\beta$ -Glc(3 $\rightarrow$ 1)
Ducloside A	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\alpha$ -Rha(2 $\rightarrow$ 1)

## 2.2 Pemanis

Zat pemanis sintetis merupakan zat yang dapat menimbulkan rasa manis atau dapat membantu mempertajam penerimaan terhadap rasa manis tersebut, sedangkan kalori yang dihasilkannya jauh lebih rendah dari pada gula (Winarno, 1997). Pemanis merupakan senyawa kimia yang sering ditambahkan dan digunakan untuk keperluan produk olahan pangan, industri, serta minuman dan makanan kesehatan. Pemanis berfungsi untuk meningkatkan citra rasa dan aroma, memperbaiki sifat-sifat kimia sekaligus merupakan sumber kalori bagi tubuh, mengembangkan jenis minuman dan makanan dengan jumlah kalori terkontrol,



mengontrol program pemeliharaan dan penurunan berat badan, mengurangi kerusakan gigi dan sebagai substitusi pemanis utama (Cahyadi, 2006).

Berdasarkan sumbernya, pemanis dibedakan menjadi dua, yaitu pemanis alami dan pemanis buatan/ sintetis. Pemanis alami biasanya berasal dari tumbuh-tumbuhan seperti tebu (*Saccharum officinarum*), Bit (*Beta vulgaris*) dan stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni). Pemanis buatan adalah senyawa hasil sintetis laboratorium yang merupakan bahan tambahan makanan yang dapat menyebabkan rasa manis pada makanan. Pemanis buatan tidak atau hampir tidak mempunyai nilai gizi. Sebagaimana pemanis alami, pemanis buatan juga mudah larut dalam air (Cahyadi, 2006). Beberapa pemanis buatan yang beredar di pasaran di antaranya adalah sebagai berikut :

#### 2.2.1 Aspartam

Aspartam adalah senyawa metil ester dipeptida yaitu L-aspartil-L-alanin-metilester dengan rumus  $C_{14}H_{16}N_2O_5$  memiliki daya kemanisn 100-200 kali sukrosa. Aspartam yang dikenal dengan nama dagang *equal*, merupakan salah satu bahan tambahan pangan yang telah melalui berbagai uji yang mendalam dan menyeluruh aman bagi penderita diabetes mellitus. Sejak tahun 1981 telah diizinkan untuk dipasarkan. Pada penggunaan dalam minuman ringan, aspartam kurang menguntungkan karena penyimpanan dalam waktu lama akan mengakibatkan turunnya rasa manis (Cahyadi, 2006).

Mengacu pada asam amino pembentuk aspartam, maka aspartam bukanlah termasuk suatu bahan pemanis nonkalori karena seperti protein, aspartam dimetabolisme menjadi asam amino penyusunnya dan memiliki energi 4

kkal/g. Tetapi dalam penggunaannya 100 g sukrosa dapat diganti dengan 1 g aspartam, maka dapat dikatakan bahwa aspartam merupakan bahan pemanis nonkalori (Marie S and Piggott, 1991)

### 2.2.2 Sakarin

Sakarin pertama kali ditemukan pada tahun 1897 oleh Fehbelrg dan Remsen sebagai antiseptik dan pengawet, sejak tahun 1900 digunakan sebagai pemanis. Sakarin yang mempunyai rumus kimia  $C_7H_5NO_3S$  dan berat molekul 183,18 di sintetis dari toluen biasanya tersedia sebagai garam natrium. Nama lain dari sakarin adalah 2,3-dihidro-3-oksobenzisulfonasol. Intensitas rasa manis garam natrium sakarin cukup tinggi, yaitu kira-kira 200-700 kali sukrosa 10 %. Disamping rasa manis, sakarin juga mempunyai rasa pahit yang disebabkan oleh kemurnian yang rendah dari proses sintetis (Cahyadi, 2006).

### 2.2.3 Siklamat

Siklamat pertama kali ditemukan oleh Micheael Sveda pada tahun 1937. Siklamat biasanya tersedia dalam bentuk garam natrium dari asam siklamat dengan rumus molekul  $C_6H_{11}NHSO_3Na$ . Nama lain dari siklamat adalah natrium sikloheksilsulfamat atau natrium siklamat. Meskipun memiliki tingkat kemanisan yang tinggi dan rasa yang enak tetapi siklamat dapat membahayakan kesehatan. Hasil penelitian bahwa tikus yang diberikan siklamat dan sakarin dapat menimbulkan kanker kantong kemih. Hasil metabolisme siklamat, yaitu sikloheksiamin bersifat karsinogen. Oleh karena itu, ekskresinya melalui urin dapat merangsang pertumbuhan tumor (Cahyadi, 2006).



#### 2.2.4 Sorbitol

Bahan pemanis ini dikenal dengan D-sorbitol dengan rumus molekul  $C_6H_{14}O_6$  dan mempunyai berat molekul 182,17. Kemanisannya hanya 0,5 kali sukrosa. Sorbitol bersifat larut polar seperti air dan alkohol. Sorbitol secara komersil dibuat dari glukosa dengan hidrogenasi dalam tekanan tinggi maupun reduksi elektrolit (Cahyadi, 2006).

Kristal sorbitol mengandung 0,5 atau 1 molekul  $H_2O$ . Kandungan kalorinya 3,994 K. Kalori setiap gram sama dengan kalori gula tebu, yaitu 3,940 K. Tujuh puluh persen dari jumlah sorbitol yang masuk ke dalam tubuh akan diubah menjadi  $CO_2$  tanpa menunjukkan adanya kenaikan glukosa dalam darah sehingga sangat baik untuk penderita diabetes (Cahyadi, 2006).

#### 2.3 Hematologis

Darah merupakan bentuk jaringan ikat khusus yang terdiri atas elemen berbentuk yaitu sel – sel darah dan suatu substansi intraseluler cair yaitu plasma darah. Penelitian tentang unsur darah seperti sel darah merah, sel darah putih, trombosit dan hemoglobin penting untuk klinik, karena morfologi, jumlah dan perbandingan berbagai macam jenis sel – sel darah merupakan indikator dari berbagai perubahan patofisiologis dalam tubuh. Fungsi utama darah di dalam tubuh adalah sebagai alat transportasi oksigen, karbondioksida bahan – bahan makanan yang diserap di usus dan juga sisa metabolik yang akan dikeluarkan dari tubuh. Darah juga berperan dalam mempertahankan keseimbangan asam-basa normal dalam tubuh, pengaturan keseimbangan air serta suhu tubuh dan juga dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi (Murray, 2003).

### 2.3.1 Sel Darah Merah ( Eritrosit )

Salah satu komponen darah adalah sel darah merah yang memiliki bentuk seperti cakram-bikonkaf, tidak berinti dan bila dilihat dibidang datar bentuknya bundar, bersifat elastis dan mempunyai kemampuan berubah bentuk. Umur sel darah merah berkaitan dengan kecepatan metabolisme suatu spesies. Fungsi utama dari sel darah merah adalah sebagai sarana pengangkut oksigen dan karbondioksida. Kandungan kimia sel darah merah terdiri dari suatu lipid dan kompleks protein koloid terutama hemoglobin yang menyebabkan warna sel darah merah menjadi merah. Setiap mililiter darah manusia mengandung rata-rata sekitar 5 miliar eritrosit, yang secara klinis sering dilaporkan dalam hitungan sel darah merah sebagai 5 juta per mililiter kubik ( $\text{mm}^3$ ) (Sherwood, Lauralee. 2001). Konsentrasi normal eritrosit dalam darah manusia adalah 3,6-5,0 juta/ $\text{mm}^3$  pada wanita dan 4,2 – 5,4 juta/ $\text{mm}^3$  pada pria. Sementara jumlah hitung eritrosit pada menciit berada pada kisaran 7 – 11 juta/ $\text{mm}^3$  (Hedrich, 2004). Penurunan jumlah eritrosit dalam darah biasanya disertai dengan anemia, sementara peningkatan jumlah eritrosit (polisitemia) mungkin merupakan penyesuaian fisiologis (Junqueira C, 1998).

Bagian dari eritrosit yang paling penting dalam pengangkutan  $\text{O}_2$  adalah hemoglobina. Eritrosit tidak memiliki nukleus, organela tau ribosom. Struktur-struktur ini dikeluarkan ketika masa perkembangan sel untuk menyediakan ruang bagi lebih banyak hemoglobina. Harga yang harus dibayar oleh eritrosit atas kandungan hemoglobina mereka yang tinggi dengan menyingkirkan berbagai perangkat intrasel adalah singkatnya usia. Tanpa DNA dan RNA, eritrosit tidak dapat membentuk protein untuk memperbaiki sel, pertumbuhan dan pembelahan



atau untuk memperbaiki pasokan enzim. Dengan bekal sedikit zat-zat yang disintesis sebelum nukleus, organel dan ribosom dikeluarkan, eritrosit hanya mampu bertahan 120 hari ( Sherwood, Lauralee. 2001 ).

Eritrosit dihasilkan oleh sumsum tulang melalui proses yang dikenal dengan eritropoesis. Dalam keadaan normal, sumsum tulang menghasilkan 2 sampai 3 juta eritrosit per detik untuk mengimbangi musnahnya sel-sel yang tua. Penurunan penyaluran  $O_2$  ke ginjal merangsang ginjal untuk mengeluarkan hormon eritropoetin ke dalam darah, kemudian hormon ini merangsang terjadinya eritropoesis di sumsum tulang. Eritropoetin bekerja pada turunan sel-sel bakal yang belum berdiferensiasi yang telah berkomitmen untuk menjadi sel darah merah, yaitu merangsang proliferasi dan pematangan sel darah merah ( Sherwood, Lauralee. 2001 ).

### 2.3.2 Sel Darah Putih ( Leukosit )

Berbeda dengan sel darah merah, sel darah putih memiliki struktur dan fungsi yang bervariasi. Berdasarkan ada tidaknya granula sel leukosit terdiri dari dua golongan utama yaitu leukosit agranular dan leukosit granular. Leukosit agranular mempunyai sebuah nukleus besar yang relatif tidak berlobus mempunyai sitoplasma yang homogen, leukosit agranular terdiri dari dua jenis yaitu limfosit berupa sel kecil dengan inti kecil dan sedikit sitoplasma, serta monosit berupa sel yang agak besar dengan inti besar mengandung banyak sitoplasma. Golongan yang kedua yaitu leukosit granular yang mengandung granula spesifik ( yang dalam keadaan hidup berupa tetapan setengah cair ) dalam sitoplasmanya dan mempunyai nukleus yang tersegmentasi menjadi beberapa

lobus dengan berbagai variasi bentuk, terdiri dari tiga jenis diantaranya adalah neutrofil, basofil dan asidofil atau eosinofil.

Sel darah putih merupakan bagian penting dari pertahanan seluler dan humoral tubuh terhadap invasi benda asing. Beberapa jenis sel darah putih seperti neutrofil, eosinofil dan monosit mempunyai sifat fagositik terhadap mikroorganisme patogen, limfosit dan basofil memegang peranan penting pada mekanisme pertahanan imunologis tubuh.

Jumlah leukosit manusia dalam keadaan normal berkisar 5 sampai 10 juta sel per mililiter darah, dengan rata-rata 7 juta sel/ml, yang dinyatakan sebagai jumlah sel darah putih rerata  $7000/\text{mm}^3$  (Sherwood, Lauralee. 2001). Sementara jumlah hitung leukosit pada mencit berada pada kisaran  $2 - 10 \times 10^3 /\text{mm}^3$  (Hedrich, 2004). Di dalam darah, leukosit adalah unsur sel yang jumlahnya paling sedikit (sekitar 1 sel darah putih untuk setiap 700 sel darah merah) karena sel-sel tersebut hanya berada dalam darah untuk waktu yang singkat. Berbagai jenis leukosit diproduksi dengan berbagai tingkat kecepatan, bergantung pada jenis dan luas serangan yang dihadapi oleh tubuh. Leukosit berasal dari sel bakal tidak terdiferensiasi yang sama di sumsum tulang erah yang menghasilkan eritrosit dan trombosit (Sherwood, Lauralee. 2001).

### 2.3.3 Trombosit

Unsur sel lain yang terdapat dalam darah yang penting dalam hemostasis, penghentian perdarahan dari suatu pembuluh yang cedera adalah trombosit. Trombosit bukanlah suatu sel utuh, tetapi merupakan fragmen/ potongan kecil sel (bergaris tengah sekitar  $2-4 \mu\text{m}$ ) yang terlepas dari tepi luar suatu sel besar



(bergaris tengah sampai 60  $\mu\text{m}$ ) di sumsum tulang yang dikenal sebagai megakariosit. Trombosit pada dasarnya adalah suatu vesikel yang mengandung sebagian dari sitoplasma megakariosit terbungkus oleh membran plasma (Sherwood, Lauralee. 2001).

Setiap milimeter darah Manusia pada keadaan normal mengandung sekitar 250.000 trombosit (kisaran 150.000 sampai 300.000/ $\text{mm}^3$ ) (Sherwood, Lauralee. 2001). Sementara jumlah trombosit pada menciit berkisar antara 300-1200 x  $10^3/\text{mm}^3$ ) (Hedrich,2004).

#### 2.3.4 Hemoglobin

Hemoglobin merupakan pigmen darah pembawa oksigen dari sel darah merah yang berbentuk bulat terdiri dari dua pasang rantai polipeptida ( globina ) dan empat gugus heme yang masing – masing mengandung sebuah atom besi. Fungsi dari hemoglobin adalah mengangkut oksigen dari jantung keseluruh tubuh dan karbondioksida dari seluruh tubuh ke jantung kemudian ke paru untuk mempertahankan pH normal darah. Karena kandungan besinya, hemoglobina tampak kemerahan apabila berikatan dengan  $\text{O}_2$  dan berwarna kebiruan apabila mengalami deoksigenasi (Sherwood, Lauralee. 2001). Nilai normal hemoglobin manusia dewasa adalah 13-15 g/dl untuk wanita dan 14-17 g/dl untuk pria. Sementara kadar hemoglobin pada menciit berkisar antara 13-18 g/dl (Hedrich,2004).

Selain dapat berikatan dengan oksigen, hemoglobin juga dapat berikatan dengan karbon dioksida, ion hidrogen dan karbon monoksida. Pengikatan hemoglobina dengan karbon dioksida memungkinkan darah mengangkut gas ini

dari jaringan kembali ke paru. Sementara itu, kemampuan hemoglobin untuk berikatan dengan ion hidrogen yang berasal dari asam karbonat yang terionisasi menyebabkan hemoglobin dapat menyangga asam ini, sehingga pH darah tidak terlalu terpengaruh. Sebaliknya, kemampuan hemoglobin untuk berikatan dengan karbon monoksida dapat menimbulkan bahaya. Gas ini dalam keadaan normal tidak terdapat dalam darah, tetapi jika terhirup akan menempati pengikatan O<sub>2</sub> di hemoglobin karena ikatan hemoglobin-CO jauh lebih kuat daripada ikatan hemoglobin-O<sub>2</sub>, sehingga terjadi keracunan karbon monoksida (Sherwood, Lauralee. 2001).

## 2.4 Teratogen

Teratogen merupakan senyawa atau obat yang dapat menyebabkan toksisitas pada embrio yang mengakibatkan kecacatan pada fetus. Penelitian teratogen yang dilakukan pada hewan percobaan berguna untuk meramalkan apakah suatu senyawa atau obat dapat menimbulkan cacat bawaan atau tidak bila digunakan oleh wanita hamil, karena telah dibuktikan bahwa obat yang menimbulkan cacat bawaan pada manusia juga memberikan cacat terhadap hewan percobaan.

Obat – obatan atau zat kimia yang kemungkinan akan dikonsumsi oleh wanita hamil yang dapat memberikan efek sistemik, sebaiknya terlebih dahulu dilakukan penelitian pada hewan percobaan. Hewan percobaan yang sering digunakan untuk penelitian teratogen yaitu rodent ( mencit dan tikus ) serta kelinci karena hewan tersebut menghasilkan akibat yang cukup relevan pada manusia ( Kotwani, dkk, 1995 ).



Dalam memilih hewan percobaan yang akan dipergunakan perlu memperhatikan faktor – faktor seperti : *fertility rate*, lama kehamilan dan kepekaan terhadap teratogen. Penggunaan mencit mempunyai beberapa keuntungan, karena pada beberapa penelitian hewan ini mempunyai kepekaan yang lebih besar terhadap teratogen daripada tikus (Kotwani,dkk,1995). Keuntungan memakai rodent karena masa kehamilannya singkat, fetusnya banyak, murah dan pemeliharaannya mudah.

Dosis obat dapat mempengaruhi timbulnya efek teratogenik. Efek ini dapat timbul pada suatu batas dosis tertentu. Bila dosis terlalu kecil tidak akan memberikan efek dan bila terlalu besar kemungkinan embrio akan menjadi mati. Pemberian obat umumnya diberikan dengan cara yang sama pada manusia, yaitu secara oral (Kotwani, dkk. 1995)

Waktu pemberian obat juga dapat mempengaruhi terhadap timbulnya efek teratogenik. Umumnya pemberian dilakukan setelah terjadi implantasi dan diberikan pada periode organogenesis. Pada mencit dan tikus periode organogenesis terjadi pada hari ke-6 – 15 dari kehamilan ( Barile, 2007 ). Periode ini merupakan masa-masa pembentukan organ-organ tubuh tertentu dan urutan proses perkembangan embrio menunjukkan bahwa setiap organ dan setiap sistem akan mengalami masa kritis pada perkembangan prenatal. Embrio pada periode ini akan sangat sensitif sekali, sehingga dapat terjadi cacat yang spesifik bila terdapat dismorfogen pada masa organogenesis.

## 2.5 Histologi

### 2.5.1 Hati

Hati merupakan organ tubuh yang paling sering menerima jejas. Hal ini karena hati merupakan pintu gerbang semua bahan yang masuk ke dalam tubuh melalui saluran cerna. Zat makanan, sebagian besar obat-obatan serta toksikan yang masuk ke tubuh melalui saluran cerna setelah diserap oleh epitel usus akan dibawa oleh vena porta ke hati. Oleh sebab itu, hati menjadi organ yang sangat potensial menderita keracunan lebih dahulu sebelum organ lain (Robbin & Kumar, 1995).

Sirosis dapat terjadi karena kerusakan sel hepar yang progresif. Sirosis merupakan penyakit hati menahun yang ditandai dengan hilangnya susunan lobuler normal dengan regenerasi noduler sel parenkim yang dipisahkan oleh sel fibrosa. Sirosis menyebabkan disfungsi lever dengan manifestasi timbulnya pigmen kuning pada kulit, hal ini disebabkan oleh kadar bilirubin yang meningkat dalam darah (Priyanto, 2009).

### 2.5.2 Ginjal

Ginjal mempunyai bagian fungsional yang disebut nefron yang terdiri dari glomerulus, tubulus proksimal, lengkung Henle dan tubulus distal serta kandung kemih. Fungsi ginjal antara lain alat ekskresi, mengatur jumlah cairan tubuh dan tekanan darah. Fungsi-fungsi tersebut dilakukan melalui proses filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus dan sekresi tubulus serta melalui rennin-angiotensin (Priyanto, 2009). Ginjal menghasilkan urin yang merupakan jalur utama ekskresi toksikan. Ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi,



mengkonsentrasi toksikan pada filtrat, dan membawa toksikan melalui sel tubulus, serta mengaktifkan toksikan tertentu. Akibatnya ginjal merupakan organ sasaran utama dari efek toksik (Lu, 1995).

Jika terjadi ketidaknormalan proses biokimia dalam tubuh dapat memunculkan substansi metabolisme yang tidak normal terdapat dalam urin atau terdapat substansi yang normal dalam urin tetapi dalam jumlah berlebihan. Ketidaknormalan tersebut meliputi albuminuria, glukosuria, hematuria, ketonuria, renal calculi atau batu ginjal (Roos & Wilson, 1990).

Menurut Kincaid-Smith dan Whitworth (1987) untuk menentukan adanya gangguan pada ginjal dapat diketahui dengan menghitung jumlah sel-sel glomerulus dan diameter glomerular ginjal. Tetapi, standar ketebalan dan potongan yang melalui inti glomerulus normal sering memberikan rentang jumlah sel-sel yang serupa dengan yang menderita gangguan ginjal. Pada ginjal yang rusak akan terlihat pengerutan akibat sel-sel epitel glomerulus yang lisis sehingga diameter glomerulus akan mengecil dan jarak ruang antara glomerulus dengan kapsula Bowman akan membesar ((Soeksmanto, 2003)

### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Farmakologi Litbangkes Kementerian Kesehatan RI Jakarta. Waktu penelitian dimulai bulan Mei sampai dengan Nopember 2010.

#### 3.2 Alat dan Bahan

##### 3.2.1 Alat

Alat – alat yang digunakan yaitu alat bedah, cawan porselen, kaca objek, cover glass, kaca pembesar, pipet tetes, batang pengaduk, gelas ukur, spatel, jarum oral, kertas tisu, kandang mencit, timbangan hewan, timbangan analitik, mikroskop, kamera, wadah perendaman fetus, mikrotom, Hemositometer.

##### 3.2.2 Bahan

Bahan – bahan yang digunakan yaitu pemanis stevia ( GSG 95 ), aqua destilata, air panas, larutan etanol 96%, NaCl fisiologis, larutan Bouin's (formaldehid 14 %, asam asetat glasial, asam pikrat jenuh), larutan merah alizarin ( KOH 1 %, merah alizarin 6 mg/L ), larutan etanol 70%, zat warna hematoksilin-eosin, alkohol absolut, alkohol 50%, 70%, 80%, 90% dan 96%, xylol, paraffin, mayer's albumin, entelan, mencit putih betina dan mencit putih jantan.



### 3.3 Prosedur Kerja

#### 3.3.1 Persiapan hewan percobaan

Hewan percobaan yang digunakan yaitu mencit putih betina dan beberapa ekor mencit putih jantan. Sebelum pengujian dimulai hewan diaklimatisasi dalam ruang percobaan selama kurang lebih 10 hari sehingga hewan dapat beradaptasi dengan lingkungan yang baru, selain itu untuk pengamatan masa esterus.

#### 3.3.2 Penentuan tahap siklus proestrus pada mencit betina

Tahap siklus proestrus pada mencit betina dewasa dapat ditentukan dari perbandingan komposisi sel epitel berinti, sel epitel bertanduk dan leukosit dalam apusan vaginanya. Pemeriksaan dilakukan dengan mengambil cairan vagina menggunakan pipet Ujung tumpul yang telah diisi dengan NaCl fisiologis secukupnya dan dilihat di bawah mikroskop dengan pembesaran 100X.

#### 3.3.3 Mengawinkan hewan percobaan

Empat ekor mencit putih betina yang dalam masa proestrus disatukan dengan satu ekor mencit putih jantan pada sore hari. Keesokan paginya dilakukan pengamatan di daerah vagina, jika ditemukan sumbat vagina (*vagina plug*), maka mencit dinyatakan telah kawin dan dinyatakan sebagai hari ke-0 dari kehamilan.

#### 3.3.4 Alokasi hewan hamil

Hewan percobaan yang terbukti hamil dipelihara dalam kandang individual dan dikelompokkan secara acak dengan penomoran agar mencit yang digunakan

dapat mewakili populasi keseluruhan. Pembagian kelompok terdiri dari kelompok kontrol, kelompok I ( dosis 5 g/kg BB ), kelompok II ( dosis 10 g/kg BB ),

### 3.3.5 Pembuatan larutan uji

Sampel yang digunakan yaitu pemanis stevia GSG 95 dilarutkan dalam aqua destilata sampai homogen.

### 3.3.6 Pemberian zat uji secara oral pada mencit hamil

Zat uji diberikan secara oral setiap hari pada masa organogenesis yaitu hari ke-6 sampai dengan hari ke-14 masa kehamilan. Selama pemberian zat uji dilakukan pengamatan terhadap berat badan, tingkah laku, gejala – gejala toksik dan hematologi mencit.

### 3.3.7 Pengambilan darah dan pemeriksaan hematologis

Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-15 masa kehamilan. Darah diambil melalui sinus orbital menggunakan pipa kapiler dan ditampung dalam tabung darah yang mengandung Na-EDTA. Darah EDTA yang telah dihomogenkan dimasukkan kedalam *cell counter (Beckman Coulter)* pada alat hemositometer. Darah akan diproses berdasarkan impedensi elektrik, spektrometri.

### 3.3.8 Pembedahan dan pengamatan teratologi umum

Pada hari ke-18 induk dibedah untuk diambil fetusnya. Parameter yang diamati pada fetus adalah ada tidaknya resorpsi, jumlah fetus pada masing-masing



bagian uterus, fetus yang hidup dan yang mati, berat masing-masing fetus dan kelainan secara kasat mata pada ekor, daun telinga, kelopak mata, jumlah jari kaki depan serta belakang ( Wilson, 1978 ).

### 3.3.9 Fiksasi

Setelah diamati secara kasat mata, sepertiga dari jumlah fetus dari satu induk difiksasi dengan larutan Bouin's selama empat belas hari. Pengamatan bagian *visceral* dilakukan terhadap langit-langit (*palate*). Sisanya dua pertiga bagian lagi, direndam dengan larutan alizarin untuk mengamati kelaianan pada skeletal seperti tulang dada, tulang kaki dan jari-jari kaki, semua hasil pengamatan dibandingkan dengan kontrol ( Manson, 1982 ).

### 3.3.10 Pembuatan Preparat Hati dan Ginjal

Pemeriksaan histologi dilakukan terhadap organ hati dan ginjal induk, tahap-tahap pemeriksaan histologi meliputi :

#### 3.3.10.1 Fiksasi

Organ hati dan ginjal dibersihkan dengan larutan natrium klorida 0,9% kemudian difiksasi dengan larutan Bouin ( asam pikrat : formaldehid : asam asetat glasial = 75 : 20 : 5 ) selama 48 jam. Sisa fiksatif pada organ dihilangkan dengan perendaman dalam larutan alkohol 70%.

#### 3.3.10.2 Dehidrasi

Dehidrasi dilakukan dengan merendam organ hati dan ginjal dalam alkohol dengan konsentrasi meningkat, yaitu berturut-turut dalam alkohol 70% selama 24

jam, kemudian dalam alkohol 96% sebanyak dua kali masing-masing selama 1 jam, lalu dalam alkohol absolut.

#### 3.3.10.3 Pembeningan

Organ hati dan ginjal direndam dalam larutan benzol sebanyak 2 kali masing-masing selama 30 menit.

#### 3.3.10.4 Infiltrasi

Organ hati dan ginjal diinfiltrasi dengan cara merendam organ dalam parafin cair yang dibagi dalam dua tahap, yaitu parafin I selama satu jam, parafin II selama satu jam yang dilakukan dalam oven pada suhu 60°C.

#### 3.3.10.5 Penanaman

Organ yang telah diinfiltrasi dimasukkan kedalam kotak-kotak yang berisi cairan parafin sampai terendam. Lalu parafin dibiarkan pada suhu kamar hingga dingin dan keras. Setelah keras, kotak-kotak tersebut dilepas dan parafin dipotong serta dirapikan, lalu ditancapkan kayu pemegang pada parafin dengan bantuan pemanasan.

#### 3.3.10.6 Penyayatan

Sebelum dilakukan penyayatan, kayu pemegang dipasang pada mikrotom dan pisau mikrotom diatur agar mendapat sayatan berbentuk pita. Tebal sayatan adalah 7  $\mu$ m.

#### 3.3.10.7 Penempelan pada gelas objek

Penempelan dilakukan pada gelas objek yang telah diolesi sedikit albumin Mayer (campuran putih telur dan gliserin dengan perbandingan 1:1) dan ditetesi air. Sayatan diletakan pada gelas objek yang dipanaskan diatas paraffin stretcher



dengan suhu  $47^{\circ}\text{C}$  sampai jaringan mengembang dengan baik. Kelebihan air diserap dengan tisu dan biarkan hingga mengering.

### 3.4 Analisis Data

Setelah hasil – hasil penelitian diperoleh, ditabulasikan dan dilakukan pengolahan data secara statistik. Analisis yang digunakan adalah analisis varian ( ANAVA ) satu arah yang bertujuan untuk menguji kesamaan rata – rata antara ketiga kelompok perlakuan. Sebelumnya dilakukan uji kenormalan dan homogenitas kemudian dilakukan uji Beda Nyata Terkecil apabila terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan.



## IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Pengamatan

#### 4.1.1 Data Berat Badan Mencit Hari ke-0 Kehamilan

Tabel 2. Berat Badan Mencit Rata-Rata pada Hari ke-0 kehamilan

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Berat Badan Mencit Rata-rata pada hari ke-0 (g) $\pm$ SEM
Kontrol	10	31,6 $\pm$ 0,61
Dosis 5 g/kg BB	10	32,4 $\pm$ 0,74
Dosis 10 g/kg BB	10	32,37 $\pm$ 0,76

Dari data yang diperoleh diuji kenormalan ( *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* ) dan homogenitas ( Uji Levene ). Hasil perhitungan menunjukkan bahwa data tersebut terdistribusi normal dengan nilai signifikan  $0,762 > 0,05$  dan homogen dengan nilai signifikansi 0,684. Kemudian analisis dilanjutkan dengan uji Analisis Varian ( ANAVA ). Hasil perhitungan ANAVA\_satu arah antar kelompok menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan berat badan mencit pada hari ke-0 kehamilan secara bermakna dengan nilai signifikansi 0,667. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 1 dan 2

#### 4.1.2 Data Berat Badan Mencit Hari ke-18 Kehamilan

Tabel 3. Berat Badan Mencit Rata-Rata pada Hari ke-18 kehamilan

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Berat Badan Mencit Rata-rata pada hari ke-18 (g) $\pm$ SEM
Kontrol	10	52,7 $\pm$ 1,16
Dosis 5 g/kg BB	10	50,33 $\pm$ 1,24
Dosis 10 g/kg BB	10	49,45 $\pm$ 1,04



Dari data yang diperoleh diuji kenormalan ( *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* ) dan homogenitas ( Uji Levene ). Hasil perhitungan menunjukkan bahwa data tersebut terdistribusi normal dengan nilai signifikan  $0,902 > 0,05$  dan homogen dengan nilai signifikansi 0,682. Kemudian analisis dilanjutkan dengan uji Analisis Varian ( ANAVA ). Hasil perhitungan ANAVA satu arah antar kelompok menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan berat badan mencit pada hari ke-18 kehamilan secara bermakna dengan nilai signifikansi 0,138. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian pemanis stevia pada masa organogenesis tidak mempengaruhi berat badan rata-rata pada hari ke-18 masa kehamilan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 3 dan 4.

#### 4.1.3 Data Persentasi Kenaikan Berat Badan Mencit selama Kehamilan

Tabel 4. Persentasi Kenaikan Berat Badan Rata-Rata Mencit selama Kehamilan

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Persentasi Kenaikan Berat Badan Mencit Selama Kehamilan (%) $\pm$ SEM
Kontrol	10	67,14 $\pm$ 4,10
Dosis 5 g/kg BB	10	55,88 $\pm$ 4,51
Dosis 10 g/kg BB	10	53,07 $\pm$ 2,71

Kenaikan ini disebabkan karena berkembangnya fetus dan bertambahnya volume cairan amnion, plasenta dan selaput amnion, jumlah fetus juga mempengaruhi kenaikan berat badan induk mencit (Almahdy, 2001). Umumnya semakin besar kenaikan berat badan induk, kemungkinan semakin banyak pula fetus yang akan dilahirkan. Hasil perhitungan ANAVA satu arah antar kelompok, menunjukkan bahwa ada perbedaan persentasi kenaikan berat badan selama

kehamilan secara bermakna setelah pemberian pemanis stevia dengan nilai signifikan 0,037. Hal ini berarti bahwa pemberian pemanis stevia selama organogenesis dapat mempengaruhi persentase kenaikan berat badan selama kehamilan. Dari hasil perhitungan lanjutan menggunakan analisis LSD dapat terlihat bahwa ada perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok dosis 5 g/kg BB dan kelompok kontrol dengan kelompok dosis 10 g/kg BB. Hal ini disebabkan karena pemanis stevia ini mengandung kalori yang relatif kecil sehingga asupan gizi untuk mencit relatif sedikit sehingga mempengaruhi kenaikan berat badan, selain itu ada penelitian yang menyatakan bahwa stevia berfungsi sebagai antiobesitas (Geuns,2003).

#### 4.1.4 Data Fetus

Tabel 5. Data Jumlah Rata-Rata Fetus dan Berat Rata-Rata Fetus

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Jumlah Rata-rata Fetus $\pm$ SEM	Berat Rata-rata Fetus (g) $\pm$ SEM
Kontrol	10	8,6 $\pm$ 0,62	1,27 $\pm$ 0,07
Dosis 5 g/kg BB	10	9,8 $\pm$ 0,51	1,21 $\pm$ 0,03
Dosis 10 g/kg BB	10	9,5 $\pm$ 0,54	1,20 $\pm$ 0,03

Hasil perhitungan ANAVA satu arah terhadap jumlah dan berat fetus, didapat nilai signifikan sebesar 0,304 dan 0,266. Pengamatan terhadap berat badan fetus menunjukkan bahwa pemberian pemanis stevia tidak mempengaruhi berat badan fetus secara bermakna, namun dapat terlihat berat badan fetus pada kelompok kontrol lebih besar dibandingkan dengan kelompok dosis. Ini mungkin dipengaruhi oleh jumlah fetus mencit dalam satu induk. Semakin sedikit jumlah



fetus mencit maka berat badan fetus mencit akan semakin besar, begitu juga sebaliknya (Almahdy, 2001).

#### 4.1.5 Data Hematologis

##### 4.1.5.1 Data Jumlah Leukosit

Tabel 6. Data Jumlah Leukosit Darah Mencit Hamil pada hari ke-0 dan ke-15 ( $\mu\text{L}^{-1}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Jumlah Leukosit Rata-rata Hari ke-0 $\pm$ SEM	Jumlah Leukosit Rata-rata Hari ke-15 $\pm$ SEM
Kontrol	10	6318 $\pm$ 401,68	7261 $\pm$ 1049,27
Dosis 5 g/kg BB	10	7355 $\pm$ 741,90	5100 $\pm$ 716,29
Dosis 10 g/kg BB	10	7918 $\pm$ 710,86	4892 $\pm$ 426,08

##### 4.1.5.2 Data Jumlah Eritrosit

Tabel 7. Data Jumlah Eritrosit Darah Mencit Hamil pada hari ke-0 dan ke-15 ( $\mu\text{L}^{-1}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Jumlah Eritrosit Rata-rata Hari ke-0 $\pm$ SEM	Jumlah Eritrosit Rata-rata Hari ke-15 $\pm$ SEM
Kontrol	10	9370900 $\pm$ 79264,32	8938222 $\pm$ 245895,40
Dosis 5 g/kg BB	10	9676600 $\pm$ 147722,80	8558000 $\pm$ 248044,90
Dosis 10 g/kg BB	10	9365622 $\pm$ 167886,2	8112400 $\pm$ 237204,00

##### 4.1.5.3 Data Jumlah Trombosit

Tabel 8. Data Jumlah Trombosit Darah Mencit Hamil pada hari ke-0 dan ke-15 ( $\mu\text{L}^{-1}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Jumlah Trombosit Rata-rata Hari ke-0 $\pm$ SEM	Jumlah Trombosit Rata-rata Hari ke-15 $\pm$ SEM
Kontrol	10	1140550 $\pm$ 45272,08	1131580 $\pm$ 58584,38
Dosis 5 g/kg BB	10	1241890 $\pm$ 51273,19	1277200 $\pm$ 73263,08
Dosis 10 g/kg BB	10	1148450 $\pm$ 82338,17	1042690 $\pm$ 158123,50

#### 4.1.5.4 Data Jumlah Hemoglobin

Tabel 9. Data Jumlah Hemoglobin Darah Mencit Hamil pada hari ke-0 dan ke-15 ( g/dL )

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Jumlah Hemoglobin Rata-rata Hari ke-0 $\pm$ SEM	Jumlah Hemoglobin Rata-rata Hari ke-15 $\pm$ SEM
Kontrol	10	15,62 $\pm$ 0,23	15,2 $\pm$ 0,41
Dosis 5 g/kg BB	10	16,39 $\pm$ 0,14	13,86 $\pm$ 0,38
Dosis 10 g/kg BB	10	15,98 $\pm$ 0,22	13,57 $\pm$ 0,34

#### 4.1.6 Pengamatan Fetus secara Makroskopis

Tabel 10. Pengamatan Fetus secara Makroskopis

Parameter	Kelompok perlakuan		
	Kontrol	Dosis I 5 g/kg BB	Dosis II 10 g/kg BB
Jumlah Fetus yang diperiksa	86	98	95
Rasio jenis kelamin ( jantan/betina )	30/56	39/59	35/60
Kelainan fisik :			
1. Kaki	Normal	Normal	Normal
2. Jari-jari	Normal	Normal	Normal
3. Ekor	Normal	Normal	Normal
4. Telinga	Normal	Normal	Normal
5. Langit-langit	Normal	Normal	Normal
6. Kelopak mata	Normal	Normal	Normal
7. Tapak Resorpsi	-	-	-
8. Fetus lambat pertumbuhan	-	2 ekor	-
9. Fetus mati pada saat lapraktomi	-	3 ekor	-
10. Trombosis	-	16 ekor	8 ekor

Dari hasil pengamatan terhadap kecacatan secara umum, pemberian pemanis stevia tidak mempengaruhi perkembangan fetus, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya terhadap embrio ayam bahwa steviosid tidak menyebabkan



toksis ( Geuns, 2003). Pada kelompok dosis 5 g/kg BB ditemukan 2 ekor fetus pada induk yang sama yang mengalami perlambatan pertumbuhan, hal ini disebabkan pada induk tersebut terdapat jumlah fetus yang relatif banyak sehingga terjadi penekanan terhadap fetus lain, hal ini terjadi pula pada induk yang mempunyai jumlah fetus banyak dimana terdapat beberapa fetus yang beratnya dibawah rata-rata. Selain itu ditemukan beberapa fetus yang mengalami trombosis. Terjadinya trombosis (penggumpalan darah) pada bagian-bagian tertentu dari fetus seperti pada ekor, punggung, sekitar wajah dan lainnya, diduga akibat adanya gangguan sirkulasi darah.

#### 4.1.7 Pengamatan Tulang Rangka Fetus

Tabel 11. Pengamatan Tulang Rangka Fetus

Parameter	Kelompok perlakuan		
	Kontrol	Dosis I 5 g/kg BB	Dosis II 10 g/kg BB
Jumlah Fetus yang diperiksa	36	42	38
Kaki bagian depan :			
- Scapula	Normal	Normal	Normal
- Humerus	Normal	Normal	Normal
- Radius	Normal	Normal	Normal
- Ulna	Normal	Normal	Normal
Kaki bagian belakang :			
- Ilium	Normal	Normal	Normal
- Femur	Normal	Normal	Normal
- Pubis	Normal	Normal	Normal
- Ischium	Normal	Normal	Normal
- Fibula	Normal	Normal	Normal
- Tibia	Normal	Normal	Normal
Jari Telapak			
- Distal phalanges ( 5 )	Normal	Normal	Normal
- Proximal phalanges ( 4 )	Normal	Normal	Normal
- Metacarpal ( 4 )	Normal	Normal	Normal
Tulang bagian dada :			
- Clavicle	Normal	Normal	Normal
- Humerus	Normal	Normal	Normal
- Sternebrae ( 6 )	Normal	Normal	Normal
Tulang belakang :			

- Cervical vertebrae ( 7 )	Normal	Normal	Normal
- Thoracic vertebrae ( 13 )	Normal	Normal	Normal
- Ribs ( 13 )	Normal	Normal	Normal
- Lumbar vertebrae ( 6 )	Normal	Normal	Normal

Ket : angka ( ) menunjukkan jumlah pertulangan pada mencit normal.

Pengamatan terhadap tulang rangka dilakukan dengan cara fetus direndam dalam larutan merah alizarin selama dua sampai tiga hari, yang menyebabkan fetus menjadi transparan dan tulang berwarna merah tua sehingga dapat diamati dengan bantuan kaca pembesar. Pengamatan dilakukan dengan membandingkan kelompok kontrol dengan kelompok dosis, hasil pengamatan menunjukkan bahwa pemberian pemanis stevia tidak mempengaruhi

#### 4.1.8 Pengamatan Histologi

##### 4.1.8.1 Ginjal

Tabel 12. Diameter Glomerulus Ginjal ( $\mu\text{m}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Diameter Glomerulus Ginjal Rata-Rata ( $\mu\text{m}$ ) $\pm$ SEM
Kontrol	3	53,33 $\pm$ 3,33
Dosis 5 g/kg BB	3	50,55 $\pm$ 1,47
Dosis 10 g/kg BB	3	53,33 $\pm$ 1,93

Tabel 13. Jarak ruang antara Glomerulus Ginjal dengan kapsul Bowman ( $\mu\text{m}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Jarak ruang antara Glomerulus Ginjal dengan kapsul Bowman Rata-rata ( $\mu\text{m}$ ) $\pm$ SEM
Kontrol	3	9,44 $\pm$ 0,56
Dosis 5 g/kg BB	3	8,89 $\pm$ 0,56
Dosis 10 g/kg BB	3	8,33 $\pm$ 0,96



## 4.1.8.2 Hati

Tabel 14. Diameter Vena Sentralis ( $\mu\text{m}$ )

Kelompok Perlakuan	Ulangan	Diameter Vena Sentralis Rata-Rata ( $\mu\text{m}$ ) $\pm$ SEM
Kontrol	3	62,22 $\pm$ 5,88
Dosis 5 g/kg BB	3	57,22 $\pm$ 2,42
Dosis 10 g/kg BB	3	44,44 $\pm$ 5,89

## 4.2 Pembahasan

Dewasa ini banyak pemakaian bahan pemanis selain sukrosa dalam pembuatan makanan dan minuman terutama bahan pemanis buatan. Disamping harganya murah, juga bisa memberikan rasa manis yang berlipat ganda dibandingkan dengan sukrosa. Ternyata dari hasil penelitian, pemakaian pemanis buatan seperti sakarin dan siklamat dapat memicu timbulnya kanker. Oleh karena itu perlu dicarikan alternatif untuk menggantikan sakarin dan siklamat. Salah satu alternatif yang mulai digunakan yaitu berasal dari tumbuhan *Stevia rebaudiana* Bertoni. Selain sebagai pemanis, tumbuhan ini juga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan tekanan darah, sehingga pemakaiannya semakin luas dan tidak tertutup kemungkinan pemakaian oleh ibu hamil. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian pengaruhnya terhadap perkembangan janin.

Penelitian ini menggunakan bahan baku pemanis stevia dengan nama GSG 95 ( *Glycosylated Steviol Glycosides* ) yang merupakan bahaan baku produk makanan sebagai pemanis. Hewan percobaan yang digunakan yaitu mencit betina yang berumur lebih kurang 2 bulan dengan berat badan antara 25 – 30 gram.

Sebelum penelitian dimulai hewan percobaan di aklimatisasi terlebih dahulu selama lebih kurang sepuluh hari dengan tujuan agar hewan bisa beradaptasi dengan lingkungan dan bisa dilakukan pengamatan terhadap siklus estrusnya.

Pada saat memasuki masa estrus yaitu ditandai dengan pembengkakan di daerah vagina, hewan percobaan dikawinkan dengan perbandingan 1 ekor jantan : 2 ekor betina pada sore harinya. Kemudian pada pagi hari dilakukan pengamatan pada daerah vagina, apabila terdapat sumbat vagina ( *vagina plug* ) maka hewan dinyatakan hamil dan dicatat sebagai hari ke-0 kehamilan, kemudian dikelompokkan menjadi tiga kelompok. Pada hari ke-0 dan ke-15 dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan hematologis. Selama masa kehamilan dilakukan penimbangan berat badan untuk mengetahui peningkatan berat badan mencit.

Pemberian sediaan uji dilakukan secara oral pada masa organogenesis yaitu hari ke-6 sampai hari ke-14. periode ini merupakan periode perkembangan yang labil, sehingga sangat peka akan pengaruh senyawa-senyawa dari luar. Pada periode ini mulai terbentuk lapisan *germinal* yang akan berdiferensiasi menjadi organ (Manson, 1982b). Selain masa organogenesis, dosis pemberian juga mempengaruhi perkembangan induk dan fetus. Dosis pemberian diatur agar kurang dari LD<sub>50</sub> diharapkan dengan dosis demikian senyawa tidak toksik terhadap induk, namun toksik terhadap fetus. Dari penelitian sebelumnya diketahui LD<sub>50</sub> pada mencit untuk steviosid sebesar 15 g/kg BB (Geuns, 2003) Pada penelitian ini dosis yang diberikan yaitu : kelompok kontrol hanya diberi aquadest, kelompok Dosis I diberikan larutan pemanis stevia dengan dosis 5 g/kg BB, sedangkan kelompok Dosis II diberikan larutan pemanis stevia dengan dosis



10 g/kg BB. Dosis tersebut diperoleh dengan melihat LD<sub>50</sub> dan dengan cara mengkonversikan dosis manusia ke mencit. Dosis pemakaian pemanis stevia pada manusia lebih kurang 20 g per hari. Selama perlakuan dilakukan pengamatan secara umum dan penimbangan berat badan secara berkala, hal ini dimaksudkan untuk mengetahui perubahan-perubahan apa yang terjadi selama perlakuan diberikan jika dilihat secara organoleptik.

Dari hasil perhitungan terhadap hematologis ( leukosit, eritrosit, trombosit dan hemoglobin ). Data leukosit secara statistik terdapat pengaruh langsung variabel waktu terhadap variabel leukosit, artinya rata-rata leukosit berbeda berdasarkan pengelompokan hari ke-0 dan hari ke-15. Dilihat dari grafik peningkatan leukosit (Gambar 14.) menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol terjadi peningkatan leukosit pada hari ke-15 kehamilan, sedangkan pada kelompok dosis I dan dosis II mengalami penurunan pada hari ke-15 tetapi masih dalam batasan nilai normal yaitu sekitar  $2 - 10 \times 10^3/\text{mm}^3$  (Hedrich, 2004), hal ini disebabkan oleh asupan kalori yang rendah dikarenakan stevia mempunyai nilai kalori yang rendah. Dari hasil perhitungan ANAVA satu arah pada dosis I dan dosis II diperoleh nilai signifikan sebesar 0,042 dan 0,002. Hasil lengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 12 – 16.

Data eritrosit secara statistik terdapat pengaruh langsung variabel waktu terhadap variabel eritrosit kelompok dosis I dan II, artinya rata-rata eritrosit berbeda berdasarkan pengelompokan hari ke-0 dan hari ke-15., sedangkan jika dilihat dari variabel perlakuan, tidak ada pengaruh perlakuan terhadap jumlah eritrosit hari ke-0 dan ke-15. Penurunan jumlah eritrosit biasanya disertai dengan anemia. Pada keadaan hamil, kejadian anemia semakin tinggi, hal ini disebabkan

oleh peningkatan volume cairan tubuh tanpa diimbangi dengan peningkatan pembentukan sel darah merah, sehingga sel darah merah menurun. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 17-21.

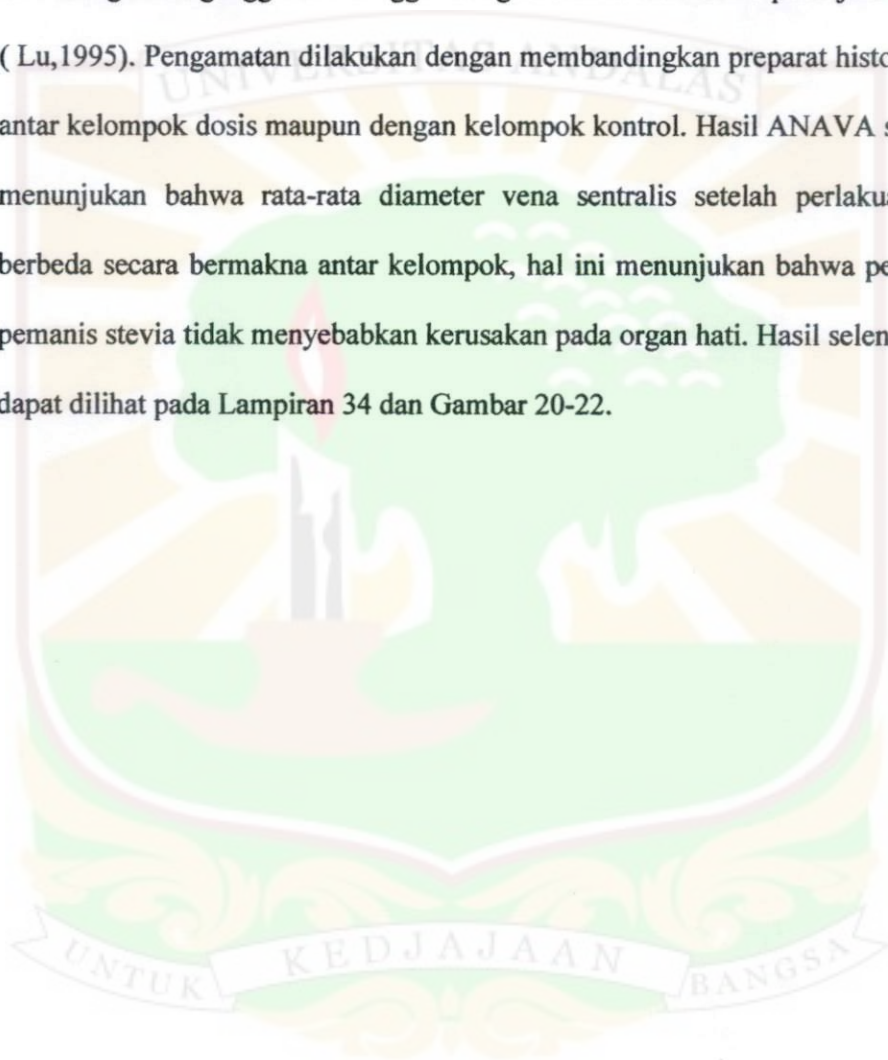
Data jumlah trombosit secara statistik tidak terdapat pengaruh langsung variabel waktu maupun variabel kelompok perlakuan terhadap variabel trombosit, artinya rata-rata trombosit tidak berbeda berdasarkan pengelompokan hari ke-0 dan hari ke-15. Dengan demikian pemberian pemanis stevia tidak mempengaruhi jumlah trombosit dalam tubuh.

Data hemoglobin secara statistik menyatakan terdapat pengaruh langsung variabel waktu terhadap variabel hemoglobin, artinya rata-rata hemoglobin berbeda berdasarkan pengelompokan hari ke-0 dan hari ke-15. Menurunnya jumlah hemaoglobin berkaitan dengan menurunnya jumlah sel darah merah yang disebabkan oleh anemia pada kehamilan. Jika pada masa kehamilan asupan gizi berkurang maka mengakibatkan kejadian anemia meningkat. Dari data yang diperoleh, dapat disimpulkan pemberian stevia yang mempunyai nilai kalori yang rendah bisa memicu terjadinya anemia.

Pemeriksaan histologis ginjal dilakukan dengan mengukur diameter glomerulus dan jarak ruang antara glomerulus dengan kapsul Bowman. Jika terjadi kerusakan pada glomerulus, akan terlihat adanya pengerutan akibat sel-sel epitel yang lisis sehingga diameter glomerulus akan mengecil dan jarak ruang glomerulus dengan kapsul Bowman akan membesar ( Lu,1995). Pengamatan dilakukan dengan membandingkan preparat histologi ginjal antar kelompok dosis maupun dengan kelompok kontrol. Hasil ANAVA satu arah menunjukkan bahwa rata-rata diameter glomerulus dan jarak ruang antara glomerulus dengan kapsul



Bowman setelah perlakuan tidak berbeda secara bermakna antar kelompok, hal ini menunjukkan bahwa pemberian pemanis stevia tidak menyebabkan kerusakan pada organ ginjal. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 32,33 dan Gambar 17-19. Pemeriksaan histologis hati dilakukan dengan mengukur diameter vena sentralis. Jika terjadi kerusakan pada vena sentralis mengakibatkan aliran darah ke hati mengalami gangguan sehingga mengakibatkan kerusakan pada jaringan hati ( Lu,1995). Pengamatan dilakukan dengan membandingkan preparat histologi hati antar kelompok dosis maupun dengan kelompok kontrol. Hasil ANAVA satu arah menunjukkan bahwa rata-rata diameter vena sentralis setelah perlakuan tidak berbeda secara bermakna antar kelompok, hal ini menunjukkan bahwa pemberian pemanis stevia tidak menyebabkan kerusakan pada organ hati. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 34 dan Gambar 20-22.



## V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian pemanis stevia tidak mempengaruhi kecacatan pada fetus, baik secara makroskopis maupun perkembangan kerangka fetus;
2. Pemberian pemanis stevia dapat mempengaruhi hematologis induk mencit, tetapi masih dalam batasan normal;
3. Pemberian pemanis stevia tidak mempengaruhi histologis organ hati dan ginjal induk.

### 5.2 Saran

Dilakukan penelitian lebih lanjut pengaruh pemberian pemanis stevia terhadap hematologis dan histologis organ hati, ginjal dan otak fetus.



## DAFTAR PUSTAKA

- Adriany, Rina. 2004. *Uji Teratogenitas Ekstrak Etanol Herba Sambiloto [ Andrographis paniculata ( Burm.f. ) Ness ] pada Tikus Hamil*. Tesis. Program Pasca Sarjana Universitas Indonesia. Jakarta.
- Almahdy, A. 2001. *Skrining Hipokratik, Ld 50 serta Efek Teratogenitas Uncaria gambir Roxb. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, Vol.6,No.2, 47-59.
- Anonin, 2003. *Stevia*. Info POM Volume : IV Edisi 11. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Barile, Frank A. 2007. *Principles of Toxicology Testing*. St. John's University Queens. New York. CRC Press.
- Bekele, Tadsense. 2008. *Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extracts of Stevia rebaudiana Bertoni and Ajuga remota Benth grown in Ethiopia on alloxan-induced diabetic mice*. Tesis. Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Addis Ababa University.
- Cahyadi, Wisnu. 2006. *Analisis dan Aspek Kesehatan : Bahan Tambahan Pangan*. Cetakan Pertama. Jakarta : Bumi Aksara.
- Chan, Paul. De-Yi Xu. Ju-Chi Liu. Yi-Jen Chen. 1998. *The Effect of Stevioside on Blood Pressure and Plasma Catecholamines in Spontaneously Hypertensive Rats*. Journal of Life Sciences. Vol 63. No.19.
- Diani, Prianda. 1984. *Uji Teratogenitas Difenilhidantoin pada Mencit Strain Biomedis*. Fakultas Farmasi. Universitas Indonesia. Depok.
- Djas, Harmaini Morse J. 1986. *Efek Hipoglikemia Zat Pemanis dari Stevia rebaudiana Bertoni pada Kelinci*. Tesis. Pasca Sarjana Kimia ITB. Bandung..
- Gardana, Claudio. Paolo Simonetti. Enrica Canzi. Raffaella Zanchi and Piergiorgio Pietta. 2003. *Metabolism of Stevioside and Rebaudioside A from Stevia rebaudiana Extracts by Human Microflora*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. Vol. 51. No.22.
- Geuns. Jan M.C. 2003. *Stevioside*. Jurnal Phytochemistry 64 : 913-921

- Hedrich, Hans J & Bullock, Gillian R. 2004. *The Laboratory Mouse*. Amsterdam : Elsevier Academic Press.
- Junqueira C, Carneiro J & Kelley RO. 1998. *Histologi Dasar*. Edisi 8. Alih Bahasa : Jan Tambayong. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kotwani, Anita, V.L. Mehta, U. Gupta, S. Prabhu, J.S. Bapna. 1995. *Methods for Teratogenicity Testing - Existing and Future Models*. Indian *Journal of Pharmacology*; 27: 204 – 213.
- Koyama. E, dkk. 2003. *In Vitro Metabolism of The Glycosidic Sweeteners, Stevia Mixture and Enzymatically Modified Stevia in Human Intestinal Microflora*. *Jurnal Food and Chemical Toxicology*. 41 (2003) 359-374. Pergamon.
- Lu, F C. 1995. *Toksikologi dasar; Asas, Organ sasaran dan penilaian resiko*. Edisi 2, UI Press, Jakarta.
- Manson, J. M., Zenick, E.R., and Costlow, R.D., 1982a, *Teratology Test Methods for Laboratory Animals*, Raven Press, New York.
- Manson J.M, 1982b. *Principles and Methods of Toxicology*. Edited by A. Wallace Hayes, Revent Press. New York.
- Mariani, Firly. 2006. *Pengaruh Pemberian Jamu Teh Celup Asam Urat Secara Oral Terhadap Hematologi dan Histologi Paru Tikus Putih Jantan*. Departemen Farmasi Universitas Indonesia. Depok.
- Marie S., Piggott J.R. 1991. *Handbook of Sweeteners*. New York : Blackie and Son Ltd.
- Mantovaneli, I. C. C., Ferretti, E. C., Simões, M. R. and Da Silva, F. C. 2004. *The effect of temperature and flow rate on the clarification of the aqueous stevia-extract in a fixed-bed column with zeolites*. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 21: 449 – 458.
- Murray, Granner & Mayes, Rodweel. *Biokimia Harper*. Edisi 25. Alih Bahasa : Andry Hartono. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2003.
- Pandiyan, Rajesh. Rajesh Kannan Velu. Selva Kumar Chandrasekaran. Padmanaban Bashiyam. 2009. *Effect on Extracts of Stevia rebaudiana Bertoni in Ethanol Induced Gastric Ulcer by Using Wistar Rats*. *Recent Research in Science and Technology* 2009, 1(3): 127–130.
- Priyanto. 2008. *Farmakologi Dasar untuk Mahasiswa Keperawatan dan Farmasi*. Jakarta : Leskonfi.



Robbin, S L & V M D Kumar. 1995. *Patologi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.

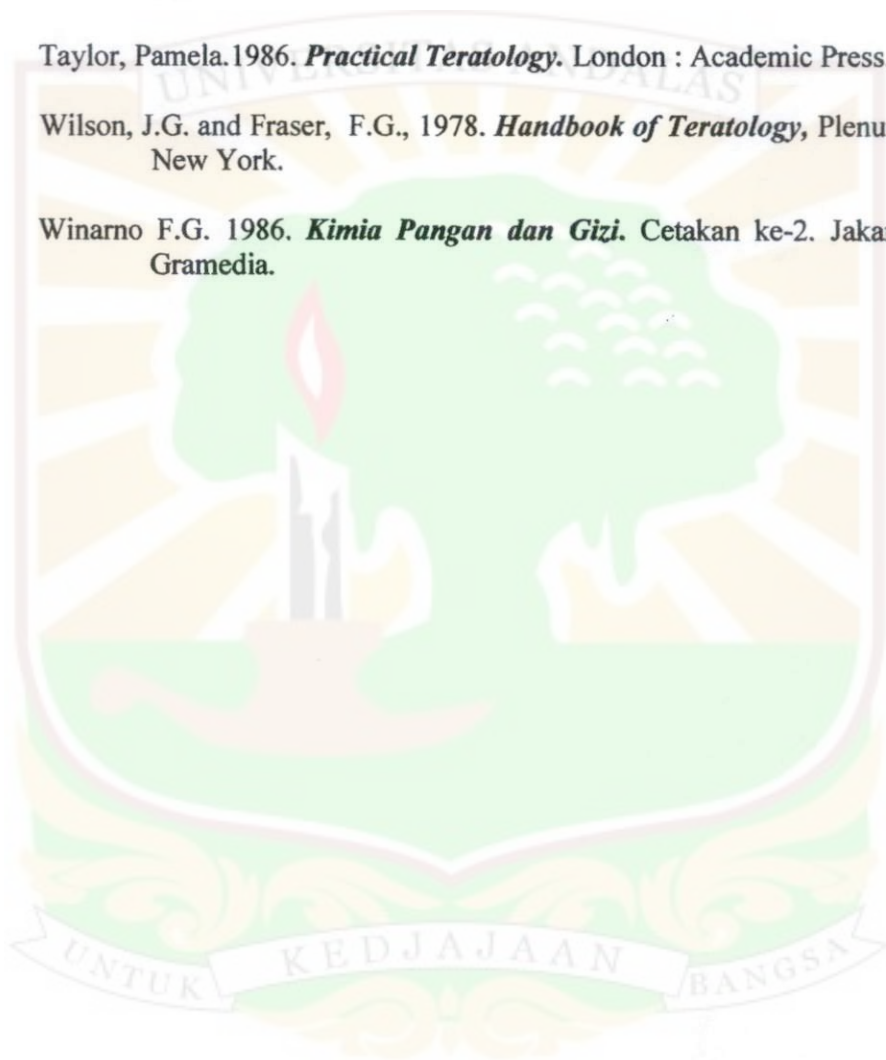
Sherwood, Lauralee. 2001. *Fisiologi Manusia : Dari Sel ke Sistem*. Edisi II. Alih Bahasa Brahm U. Pendit. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Soesksmanto, A. 2003. *Pengaruh Fraksi Aktif Tumbuhan Aglaia angustifolia terhadap Ginjal Mencit ( Mus musculuc)*. Jurnal Natur Indonesia 6 (1). Pusat Penelitian Bioteknologi LIPI Cibinong : 50-51.

Taylor, Pamela. 1986. *Practical Teratology*. London : Academic Press.

Wilson, J.G. and Fraser, F.G., 1978. *Handbook of Teratology*, Plenum Press, New York.

Winarno F.G. 1986. *Kimia Pangan dan Gizi*. Cetakan ke-2. Jakarta : PT Gramedia.



Lampiran 1. Uji Normalitas dan Homogenitas Berat Badan Mencit Hari ke-0 Kehamilan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Berat Mencit
N		30
Normal Parameters(a,b)	Mean	32.123
	Std. Deviation	2.1912
Most Extreme Differences	Absolute	.122
	Positive	.098
	Negative	-.122
Kolmogorov-Smirnov Z		.669
Asymp. Sig. (2-tailed)		.762

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

BeratMencit

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.385	2	27	.684

Kesimpulan : Data berat badan mencit pada hari ke-0 berdistribusi normal dan bervariasi homogen ( $P > 0,05$ )



Lampiran 2. Uji ANAVA Satu arah terhadap Data Berat Badan Mencit Hari ke-0 Kehamilan

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan berat badan hari ke-0 kehamilan antar kelompok

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan berat badan hari ke-0 antar kelompok  
 $H_a$  : Ada perbedaan berat badan hari ke-0 antar kelompok

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

Berat Mencit Hk-0

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4.113	2	2.056	.411	.667
Within Groups	135.121	27	5.004		
Total	139.234	29			

Nilai  $P ( 0,667 ) > 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Kesimpulan : Tidak ada perbedaan berat badan pada hari ke-0 kehamilan antar kelompok

Lampiran 3. Uji Normalitas dan Homogenitas Berat Badan Mencit Hari ke-18 Kehamilan

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Berat Mencit
N		30
Normal Parameters(a,b)	Mean	50.827
	Std. Deviation	3.7790
Most Extreme Differences	Absolute	.104
	Positive	.104
	Negative	-.094
Kolmogorov-Smirnov Z		.569
Asymp. Sig. (2-tailed)		.902

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

Berat Mencit

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.388	2	27	.682

Kesimpulan : Data berat badan mencit pada hari ke-18 berdistribusi normal dan bervariansi homogen (  $P > 0,05$  )



Lampiran 4. Uji ANAVA satu arah terhadap Data Berat Badan Mencit Hari ke-18 Kehamilan

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan berat badan hari ke-18 kehamilan antar kelompok

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan berat badan hari ke-18 antar kelompok  
 $H_a$  : Ada perbedaan berat badan hari ke-18 antar kelompok

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

Berat Mencit Hk-18

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	56.513	2	28.256	2.133	.138
Within Groups	357.626	27	13.245		
Total	414.139	29			

Nilai  $P ( 0,138 ) > 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Kesimpulan : Tidak ada perbedaan berat badan pada hari ke-18 kehamilan antar kelompok.

Lampiran 5. Uji Normalitas dan Homogenitas Persentasi Kenaikan Berat Badan Mencit selama Kehamilan

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Persen_ Kenaikan_BB
N		30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	58.6947
	Std. Deviation	13.27522
Most Extreme Differences	Absolute	.112
	Positive	.112
	Negative	-.067
Kolmogorov-Smirnov Z		.613
Asymp. Sig. (2-tailed)		.846

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

Persen\_ Kenaikan\_BB

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.347	2	27	.115

Kesimpulan : Data persentasi kenaikan berat badan selama kehamilan

berdistribusi normal dan bervariansi homogen (  $P > 0,05$  )



Lampiran 6. Uji ANAVA Satu arah terhadap Data Persentasi Kenaikan Berat Badan Mencit selama Kehamilan

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan persentasi kenaikan berat badan setelah pemberian pemanis stevia

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan persentasi kenaikan berat badan setelah pemberian pemanis stevia

$H_a$  : Ada perbedaan persentasi kenaikan berat badan setelah pemberian pemanis stevia

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Persen Kenaikan BB

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1109.223	2	554.611	3.742	.037
Within Groups	4001.488	27	148.203		
Total	5110.710	29			

Nilai  $P ( 0,037 ) < 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Kesimpulan : Ada perbedaan persentasi kenaikan berat badan induk setelah pemberian pemanis stevia.

## Lampiran 7. Multiple Comparisons

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: Persen\_Kenaikan\_BB

LSD

		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) Kelompok_Perlakuan	(J) Kelompok_Perlakuan				Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Dosis 5 g/kg BB	11.25900*	5.44432	.048	.0882	22.4298
	Dosis 10 g/kg BB	14.07400*	5.44432	.015	2.9032	25.2448
Dosis 5 g/kg BB	Kontrol	-11.25900*	5.44432	.048	-22.4298	-.0882
	Dosis 10 g/kg BB	2.81500	5.44432	.609	-8.3558	13.9858
Dosis 10 g/kg BB	Kontrol	-14.07400*	5.44432	.015	-25.2448	-2.9032
	Dosis 5 g/kg BB	-2.81500	5.44432	.609	-13.9858	8.3558

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan bermakna variabel persentasi kenaikan berat badan induk antara kelompok kontrol dengan kelompok dosis 5 g/kg BB dan antara kelompok kontrol dengan kelompok dosis 10 g/kg BB.

## Lampiran 8. Uji Normalitas dan Homogenitas Jumlah Fetus

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Stevia	Fetus
N		30	30
Normal Parameters(a,b)	Mean	2.00	9.30
	Std. Deviation	.830	1.784
Most Extreme Differences	Absolute	.219	.186
	Positive	.219	.135
	Negative	-.219	-.186
Kolmogorov-Smirnov Z		1.200	1.018
Asymp. Sig. (2-tailed)		.112	.251

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## Test of Homogeneity of Variances

Fetus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.629	2	27	.541

Kesimpulan : Data jumlah fetus berdistribusi normal dan bervariasi homogen

(  $P > 0,05$  )



### Lampiran 9. Uji ANAVA Satu arah terhadap Data Jumlah Fetus

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah fetus antar kelompok

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah fetus setelah perlakuan dosis

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah fetus setelah perlakuan dosis

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

#### ANOVA

Fetus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7.800	2	3.900	1.246	.304
Within Groups	84.500	27	3.130		
Total	92.300	29			

Nilai  $P ( 0,304 ) > 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Kesimpulan : Tidak ada perbedaan jumlah fetus antar kelompok setelah perlakuan

## Lampiran 10. Uji Normalitas dan Homogenitas Berat Fetus Rata - Rata

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Berat Fetus
N		30
Normal Parameters(a,b)	Mean	1.2600
	Std. Deviation	.07652
Most Extreme Differences	Absolute	.119
	Positive	.119
	Negative	-.116
Kolmogorov-Smirnov Z		.653
Asymp. Sig. (2-tailed)		.788

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## Test of Homogeneity of Variances

Berat Fetus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.997	2	27	.155

Kesimpulan : Data berat badan rata-rata fetus berdistribusi normal dan bervariasi  
homogen (  $P > 0,05$  )

# Lampiran 11. Uji ANAVA Satu arah terhadap Berat Fetus Rata - Rata

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan berat fetus rata – rata antar kelompok

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan berat fetus rata – rata setelah perlakuan dosis

$H_a$  : Ada perbedaan berat fetus rata – rata setelah perlakuan dosis

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

## ANOVA

Berat Fetus Rata-rata

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.016	2	.008	1.391	.266
Within Groups	.154	27	.006		
Total	.170	29			

Nilai  $P ( 0,266 ) > 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Kesimpulan : Tidak ada perbedaan berat fetus rata – rata setelah pemberian dosis.



Lampiran 12. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah leukosit hari ke-0

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah leukosit pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah leukosit pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah leukosit pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

**ANOVA**

Leukosit\_Hk\_0

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13174460	2	6587230.000	1.624	.216
Within Groups	1.1E+008	27	4056947.037		
Total	1.2E+008	29			

Nilai  $P (0,216) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh perlakuan terhadap jumlah leukosit pada hari ke-0.

Lampiran 13. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah leukosit hari ke-15

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah leukosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah leukosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah leukosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak  
Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA					
Leukosit Hk 15					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	34417820	2	17208910.00	2.875	.074
Within Groups	1.6E+008	27	5985268.519		
Total	2.0E+008	29			

Nilai  $P (0,074) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh perlakuan terhadap jumlah leukosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan.

Lampiran 14. Uji ANAVA satu arah data leukosit kelompok kontrol

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah leukosit kelompok kontrol antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah leukosit kelompok kontrol antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah leukosit kelompok kontrol antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Leukosit\_Kontrol

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4446245	1	4446245.000	.704	.412
Within Groups	1.1E+008	18	6311558.333		
Total	1.2E+008	19			

Nilai  $P (0,412) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah leukosit kelompok kontrol.



Lampiran 15. Uji ANAVA satu arah data jumlah leukosit kelompok Dosis 5 g/kg BB

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah leukosit kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah leukosit kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah leukosit kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Leukosit\_Dosis\_1

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	25425125	1	25425125.00	4.781	.042
Within Groups	95713850	18	5317436.111		
Total	1.2E+008	19			

Nilai  $P (0,042) < 0,05$

Kesimpulan : Ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah leukosit kelompok dosis 5 g/kg BB.

Lampiran 16. Uji ANAVA satu arah data jumlah leukosit kelompok Dosis 10 g/kgBB

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah leukosit kelompok dosis 10 g/kg BB antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah leukosit kelompok dosis 10 g/kgBB antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah leukosit kelompok dosis 10 g/kg BB antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Leukosit Dosis 2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	45783380	1	45783380.00	13.331	.002
Within Groups	61817920	18	3434328.889		
Total	1.1E+008	19			

Nilai  $P (0,002) < 0,05$

Kesimpulan : Ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah leukosit kelompok dosis 10 g/kg BB.

Lampiran 17. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah eritrosit hari ke-0

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah eritrosit pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah eritrosit pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah eritrosit pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA					
Eritrosit Hk_0					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6.3E+011	2	3.170E+011	1.689	.204
Within Groups	5.1E+012	27	1.876E+011		
Total	5.7E+012	29			

Nilai  $P (0,204) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh perlakuan terhadap jumlah eritrosit pada hari ke-0.



Lampiran 18. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah eritrosit hari ke-15

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah eritrosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah eritrosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah eritrosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA					
Eritrosit_Hk_15					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.4E+012	2	1.709E+012	2.875	.074
Within Groups	1.6E+013	27	5.942E+011		
Total	1.9E+013	29			

Nilai  $P (0,074) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh perlakuan terhadap jumlah eritrosit pada hari ke-15.

Lampiran 19. Uji ANAVA satu arah data jumlah eritrosit kelompok kontrol

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah eritrosit kelompok kontrol antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah eritrosit kelompok kontrol antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah eritrosit kelompok kontrol antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Eritrosit\_Kontrol

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9.4E+011	1	9.361E+011	2.805	.111
Within Groups	6.0E+012	18	3.337E+011		
Total	6.9E+012	19			

Nilai  $P (0,111) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah eritrosit kelompok kontrol.

Lampiran 20. Uji ANAVA satu arah data jumlah eritrosit kelompok dosis 5 g/kg BB

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah eritrosit kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah eritrosit kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah eritrosit kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

**ANOVA**

Eritrosit\_Dosis\_1

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6.3E+012	1	6.256E+012	15.012	.001
Within Groups	7.5E+012	18	4.167E+011		
Total	1.4E+013	19			

Nilai  $P (0,001) < 0,05$

Kesimpulan : Ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah eritrosit kelompok dosis 5 g/kg BB.



Lampiran 21. Uji ANAVA satu arah data jumlah eritrosit kelompok dosis 10 g/kg BB

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah eritrosit kelompok dosis 10 g/kg BB antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah eritrosit kelompok dosis 10 g/kg BB antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah eritrosit kelompok dosis 10 g/kg BB antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Eritrosit\_Dosis\_2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7.9E+012	1	7.853E+012	18.597	.000
Within Groups	7.6E+012	18	4.223E+011		
Total	1.5E+013	19			

Nilai  $P (0,000) < 0,05$

Kesimpulan : Ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah eritrosit kelompok dosis 10 g/kg BB.

Lampiran 22. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah hemoglobin hari ke-0

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah hemoglobin pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah hemoglobin pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah hemoglobin pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Hemoglobin\_Hk\_0

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.991	2	1.495	3.742	.037
Within Groups	10.791	27	.400		
Total	13.781	29			

Nilai  $P (0,037) < 0,05$

Kesimpulan : Ada pengaruh perlakuan terhadap jumlah hemoglobin pada hari ke-0

Lampiran 22. Lanjutan

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Hemoglobin\_Hk\_0  
LSD

		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) Kelompok Perlaku	(J) Kelompok Perlaku				Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Dosis 5 g/kg BB	-.77300*	.28272	.011	-1.3531	-.1929
	Dosis 10 g/kg BB	-.36500	.28272	.208	-.9451	.2151
Dosis 5 g/kg BB	Kontrol	.77300*	.28272	.011	.1929	1.3531
	Dosis 10 g/kg BB	.40800	.28272	.160	-.1721	.9881
Dosis 10 g/kg BB	Kontrol	.36500	.28272	.208	-.2151	.9451
	Dosis 5 g/kg BB	-.40800	.28272	.160	-.9881	.1721

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan bermakna variabel hemoglobin pada hari ke-0  
antara kelompok kontrol dengan kelompok dosis 5 g/kg BB.





### Lampiran 23. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah hemoglobin hari ke-15

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah hemoglobin pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah hemoglobin pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah hemoglobin pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

#### ANOVA

Hemoglobin Hk 15

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	15.015	2	7.508	5.235	.012
Within Groups	38.721	27	1.434		
Total	53.736	29			

Nilai  $P (0,012) < 0,05$

Kesimpulan : Ada pengaruh perlakuan terhadap jumlah hemoglobin pada hari ke-15

Lampiran 23. Lanjutan

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Hemoglobin\_Hk\_15

LSD

		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) Kelompok	Perla (J) Kelompok Perla				Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Dosis 5 g/kg BB	1.33200*	.53556	.019	.2331	2.4309
	Dosis 10 g/kg BB	1.62600*	.53556	.005	.5271	2.7249
Dosis 5 g/kg BB	Kontrol	-1.33200*	.53556	.019	-2.4309	-.2331
	Dosis 10 g/kg BB	.29400	.53556	.588	-.8049	1.3929
Dosis 10 g/kg BB	Kontrol	-1.62600*	.53556	.005	-2.7249	-.5271
	Dosis 5 g/kg BB	-.29400	.53556	.588	-1.3929	.8049

\*.The mean difference is significant at the .05 level.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan bermakna variabel hemoglobin pada hari ke-15 antara kelompok kontrol dengan kelompok dosis 5 g/kg BB, dan kelompok kontrol dengan dosis 10 g/kg BB.

# Lampiran 24. Uji ANAVA satu arah data jumlah hemoglobin kelompok kontrol

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah hemoglobin kelompok kontrol antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah hemoglobin kelompok kontrol antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah hemoglobin kelompok kontrol antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

## ANOVA

Hb_Kontrol					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.874	1	.874	.788	.386
Within Groups	19.952	18	1.108		
Total	20.826	19			

Nilai  $P (0,386) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah hemoglobin kelompok kontrol.



Lampiran 25. Uji ANAVA satu arah data jumlah hemoglobin kelompok dosis 5 g/kg BB

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah hemoglobin kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah hemoglobin kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah hemoglobin kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Hb Dosis 1					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	31.828	1	31.828	39.254	.000
Within Groups	14.595	18	.811		
Total	46.422	19			

Nilai  $P (0,000) < 0,05$

Kesimpulan : Ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah hemoglobin kelompok dosis 5 g/kg BB.

Lampiran 26. Uji ANAVA satu arah data jumlah hemoglobin kelompok dosis 10 g/kg BB

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah hemoglobin kelompok dosis 10 g/kg BB antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah hemoglobin kelompok dosis 10 g/kg BB antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah hemoglobin kelompok dosis 10 g/kg BB antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Hb_Dosis_2					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	29.016	1	29.016	34.902	.000
Within Groups	14.965	18	.831		
Total	43.981	19			

Nilai  $P (0,000) < 0,05$

Kesimpulan : Ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah hemoglobin kelompok dosis 10 g/kg BB.

Lampiran 27. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah trombosit hari ke-0

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah trombosit pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah trombosit pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah trombosit pada hari ke-0 antar kelompok perlakuan

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Trombosit Hk 0

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6.4E+010	2	3.177E+010	.832	.446
Within Groups	1.0E+012	27	3.819E+010		
Total	1.1E+012	29			

Nilai  $P (0,446) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh perlakuan terhadap jumlah trombosit pada hari ke-0.



Lampiran 28. Uji ANAVA satu arah terhadap data jumlah trombosit hari ke-15

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah trombosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah trombosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah trombosit pada hari ke-15 antar kelompok perlakuan

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Trombosit Hk 15

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.8E+011	2	1.402E+011	1.244	.304
Within Groups	3.0E+012	27	1.127E+011		
Total	3.3E+012	29			

Nilai  $P (0,304) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh perlakuan terhadap jumlah trombosit pada hari ke-15.

Lampiran 29. Uji ANAVA satu arah data jumlah trombosit kelompok kontrol

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah trombosit kelompok kontrol antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah trombosit kelompok kontrol antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah trombosit kelompok kontrol antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Trombosit_Kontrol					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4.0E+008	1	402304500.0	.015	.905
Within Groups	4.9E+011	18	2.741E+010		
Total	4.9E+011	19			

Nilai  $P (0,905) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah trombosit kelompok kontrol.

Lampiran 30. Uji ANAVA satu arah data jumlah trombosit kelompok dosis 5 g/kg BB

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah trombosit kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah trombosit kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah trombosit kelompok dosis 5 g/kg BB antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Trombosit\_Dosis\_1

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6.2E+009	1	6233980500	.156	.698
Within Groups	7.2E+011	18	3.998E+010		
Total	7.3E+011	19			

Nilai  $P (0,698) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah trombosit kelompok dosis 5 g/kg BB.



Lampiran 31. Uji ANAVA satu arah data jumlah trombosit kelompok dosis  
10 g/kg BB

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jumlah trombosit  
kelompok dosis 10 g/kg BB antar waktu

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jumlah trombosit kelompok dosis  
10 g/kg BB antar waktu

$H_a$  : Ada perbedaan jumlah trombosit kelompok dosis 10 g/kg BB  
antar waktu

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

**ANOVA**

Trombosit Dosis 2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5.6E+010	1	5.593E+010	.352	.560
Within Groups	2.9E+012	18	1.589E+011		
Total	2.9E+012	19			

Nilai  $P (0,560) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada pengaruh variabel waktu terhadap jumlah trombosit  
kelompok dosis 10 g/kg BB.

Lampiran 32. Uji ANAVA satu arah terhadap diameter glomerulus ginjal induk

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan diameter glomerulus antar kelompok setelah perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan diameter glomerulus setelah perlakuan dosis

$H_a$  : Ada perbedaan diameter glomerulus setelah perlakuan dosis

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Diameter Glomerulus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	15.457	2	7.728	.455	.655
Within Groups	101.870	6	16.978		
Total	117.327	8			

Nilai  $P (0,655) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap rata-rata diameter glomerulus ginjal induk antar kelompok setelah perlakuan.

Lampiran 33. Uji ANAVA satu arah terhadap jarak ruang antara glomerulus dan kapsul Bowman ginjal induk

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan jarak antara glomerulus dengan kapsul Bowman antar kelompok setelah perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan jarak antara glomerulus dengan kapsul

Bowman setelah perlakuan dosis

$H_a$  : Ada perbedaan jarak antara glomerulus dengan kapsul

Bowman setelah perlakuan dosis

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

ANOVA

Jarak Ruang					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.848	2	.924	.599	.579
Within Groups	9.263	6	1.544		
Total	11.111	8			

Nilai  $P (0,579) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap rata-rata jarak ruang antara glomerulus dengan kapsul Bowman ginjal induk antar kelompok setelah perlakuan.



### Lampiran 34. Uji ANAVA satu arah terhadap diameter vena sentralis hati induk

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan diameter vena sentralis hati induk antar kelompok setelah perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  : Tidak ada perbedaan diameter vena sentralis hati setelah perlakuan dosis

$H_a$  : Ada perbedaan diameter vena sentralis hati setelah perlakuan dosis

Taraf nyata : Nilai  $\alpha$  yang digunakan = 0,05

Kriteria pengujian : Jika  $P < 0,05$  : maka  $H_0$  ditolak

Jika  $P > 0,05$  : maka  $H_0$  diterima

Hasil Perhitungan :

#### ANOVA

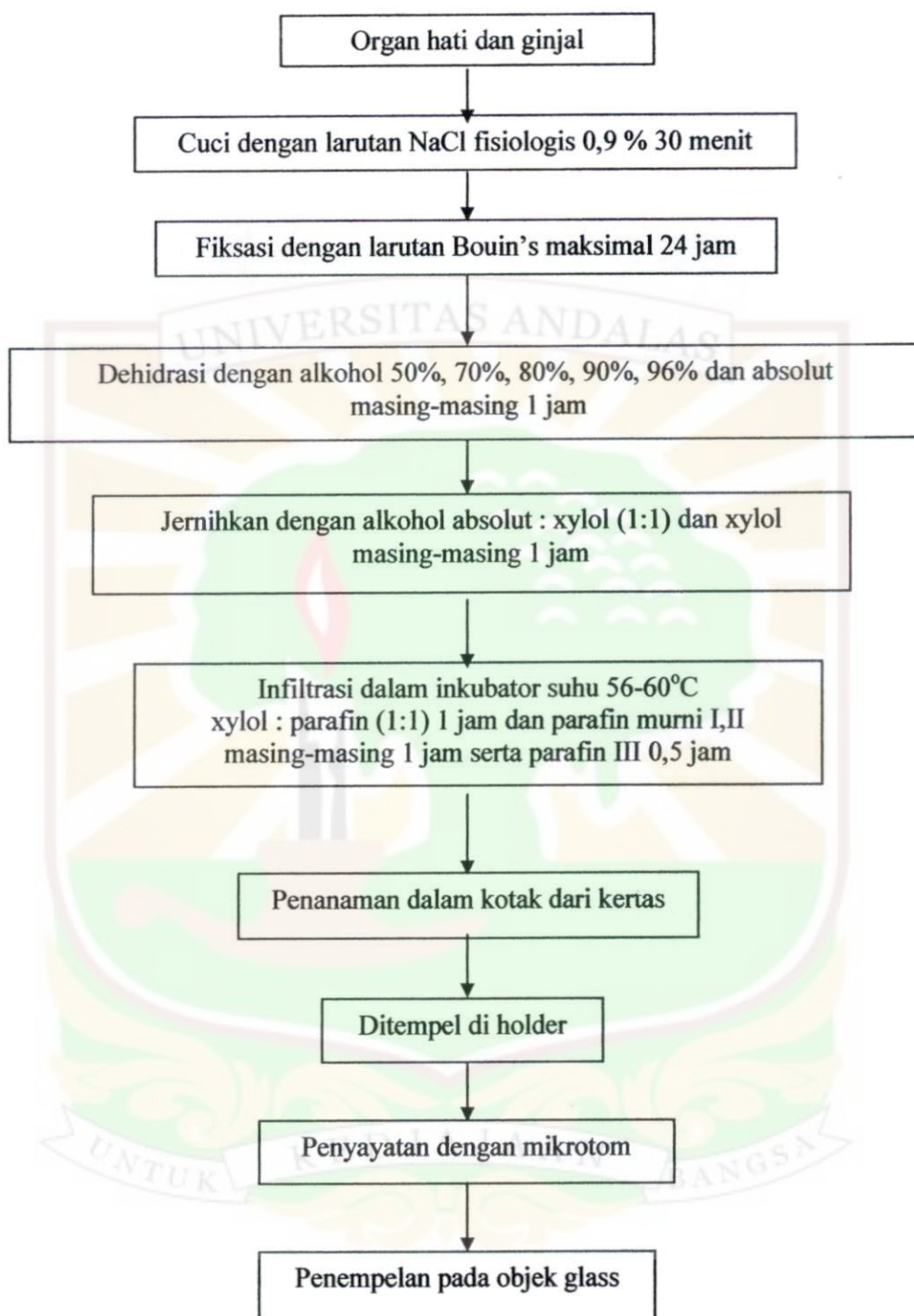
Vena\_Sentralis

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	504.916	2	252.458	3.361	.105
Within Groups	450.734	6	75.122		
Total	955.650	8			

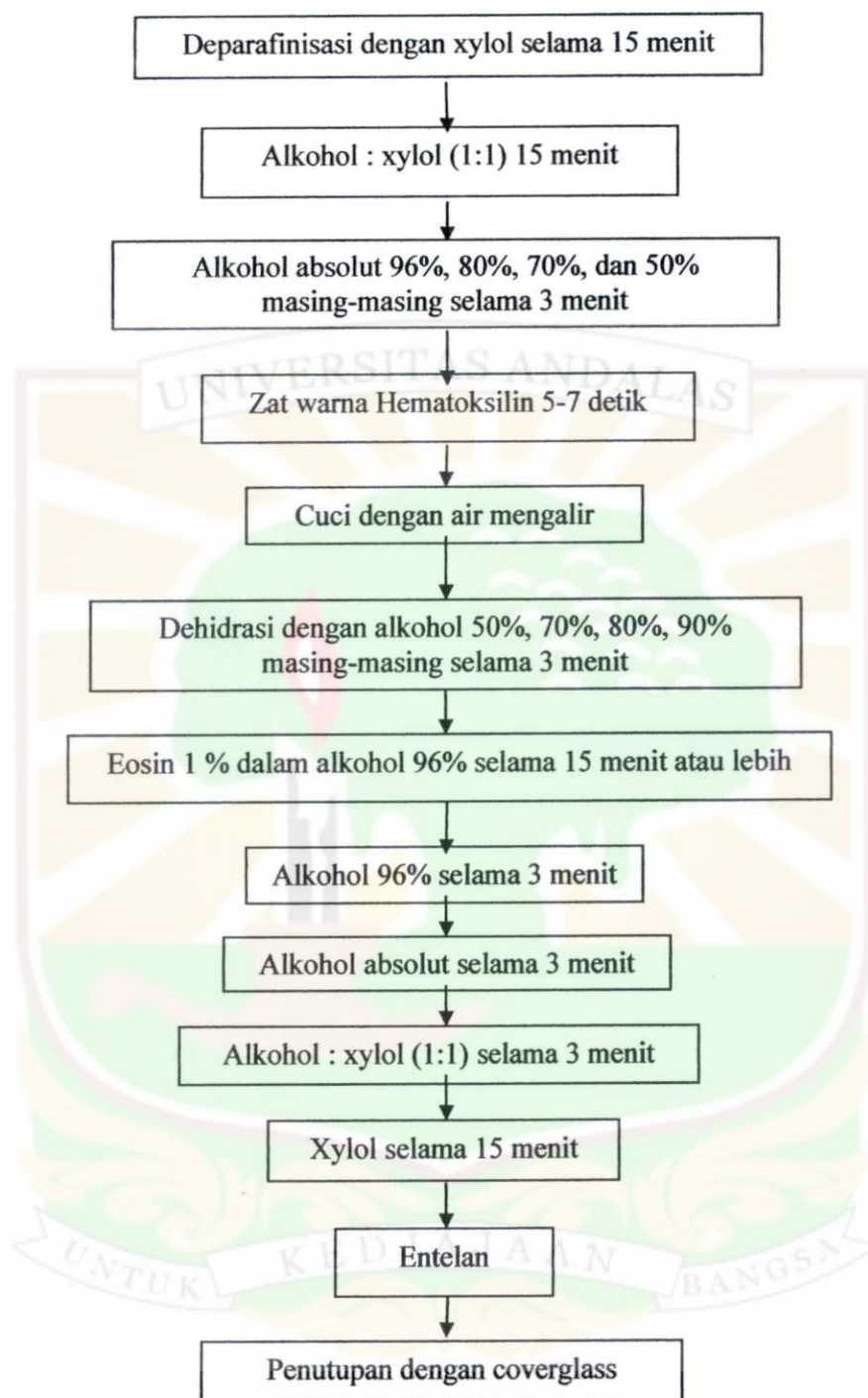
Nilai  $P (0,105) > 0,05$

Kesimpulan : Tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap rata-rata diameter vena sentralis hati induk antar kelompok setelah perlakuan.

Lampiran 35. Skema Pembuatan Preparat Histologi Hati dan Ginjal Mencit




## Lampiran 36. Skema Pewarnaan Hematoksilin-Eosin





Lampiran 37. Sertifikat Analisis GSG 95



Macro  
Ingredient:

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name	GSG 95 (Glycosylated Steviol Glycosides)	
Batch No.	090105	
Manufacturing Date	Jan 5, 2009	
Expiry Date	2 Years from Manufacturing Date	
Storage Conditions	Store in cool, dry and ventilated area	
Coa Issue Date	27 Feb 2009	

ANALYTICAL TEST	SPECIFICATIONS	RESULTS
Appearance	White or Off-White Powder	Passed
Total Content Of Steviol Glycosides, % (anhydrous basis)	Min. 95%	95.4%
Unreacted Steviol Glycosides, %	Max. 10%	7.12%
Loss on Drying, %	Max. 6.0%	5.1%
Total ash, %	Max. 1.0%	0.02%
Lead (as Pb), ppm	Max. 1.0ppm	0.006ppm
Arsenic, ppm	Max. 1.0ppm	0.005ppm
Total Plate Count, CFU/g	Max. 10 <sup>3</sup> cfu/g	40 cfu/g
Yeast and Mold, CFU/g	Max. 10 <sup>2</sup> cfu/g	20 cfu/g
Total Coliforms, MPN/g	Max. 10 mpn/g	0 cfu/g

PT. Anugerah Cipta Pangan

Macro Ingredients Inc.  
641-13, Gog-ni, Ochong-eup, Chungwon-kun, Chungcheongbuk-do, 363-883, South Korea.  
T: +82 70 8290 0727 F: +82 42 367 0727 E: info@macroingredients.com W: www.macroingredients.com





Gambar 3. Serbuk Pemanis Stevia GSG 95 (*Glycosylated Steviol Glycosides*)



Gambar 4. Sumbat Vagina ( *vagina plug* )  
(Menandakan telah terjadi perkawinan dan dinyatakan sebagai hari ke-0 dari kehamilan).

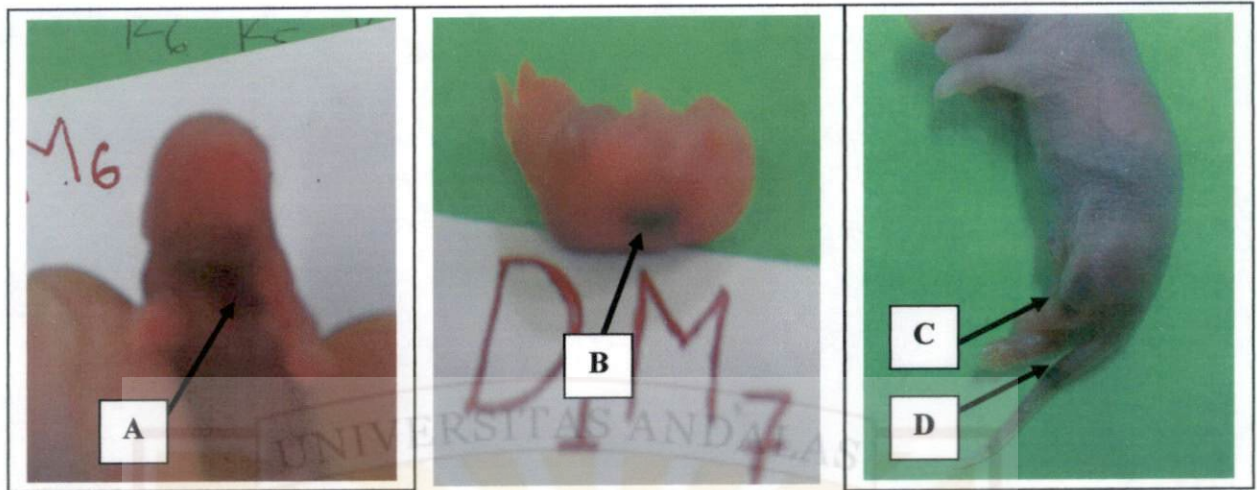


Gambar 5. Mencit yang di Laparaktomi pada Hari ke-18 Masa Kehamilan



Gambar 6. Fetus setelah dikeluarkan dari uterus (Kelompok Dosis 10 g/kg BB)  
(Setelah dikeluarkan fetus dibersihkan dan diamati kecacatan makroskopis, berat fetus, jenis kelamin, fetus mati, fetus hidup)





Gambar 7. Trombosis pada beberapa bagian tubuh fetus

A = bagian dada fetus

B = bagian punggung fetus

C = bagian kaki fetus

D = bagian ekor fetus

(pada kelompok dosis 5 g/kgBB dan 10 g/kgBB yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi darah)



Gambar 8. Fetus yang mengalami lambat pertumbuhan

(pada kelompok dosis 5 g/kg BB karena jumlah fetus yang banyak dalam satu induk menyebabkan pertumbuhannya tidak merata)



Gambar 9. Fetus yang telah di fiksasi dengan larutan Bouin's (Kel. Dosis 5 g/kg BB)

(Hasil pengamatan terhadap telinga, mata, ekor, kaki, bentuk muka dan jaringan langit-langit tidak ada kecacatan)



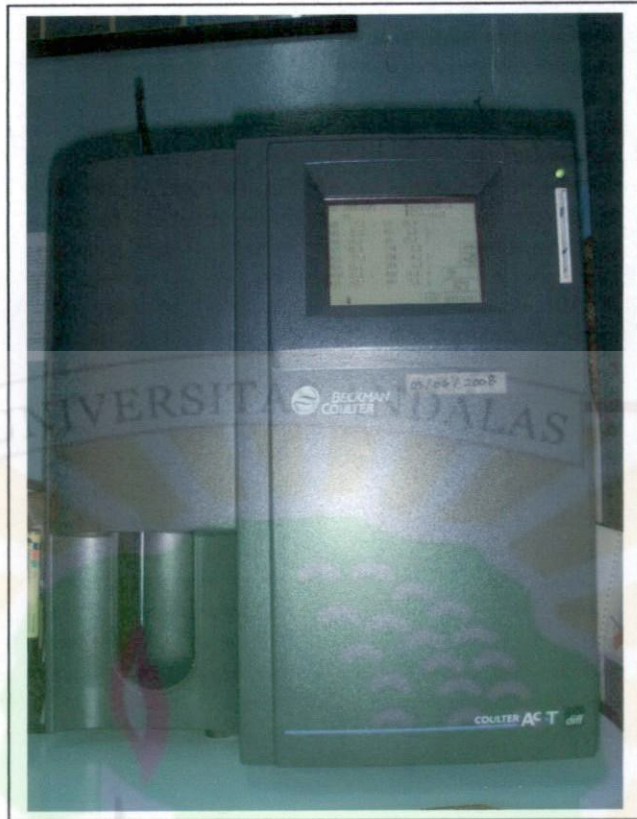
Gambar 10. Jaringan langit-langit ( *Cleft palate* )

A : Kelompok Kontrol

B : Kelompok Dosis 5 g/kg BB

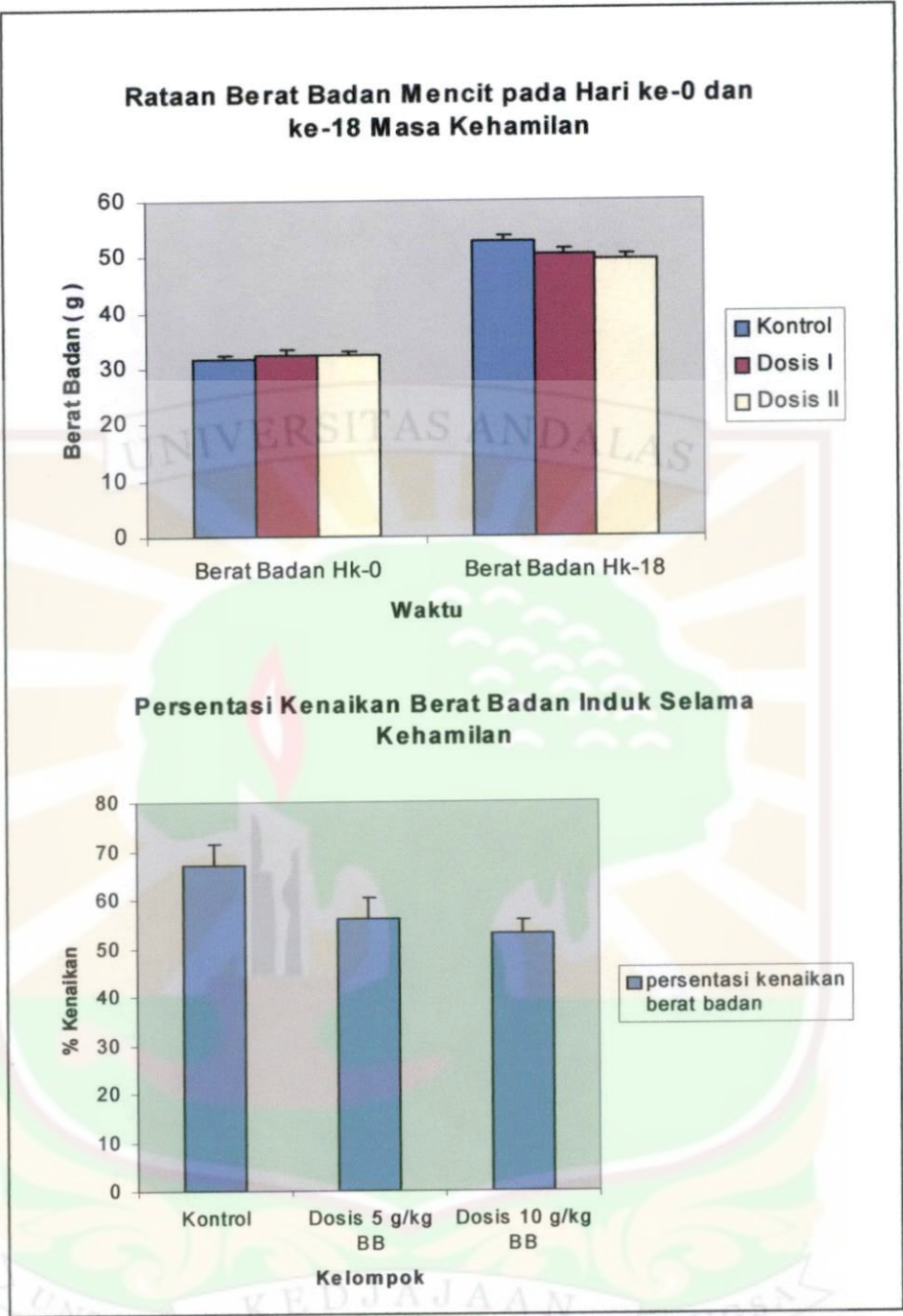
C : Kelompok Dosis 10 g/kg BB

(Tidak terdapat kerusakan pada jaringan langit-langit)

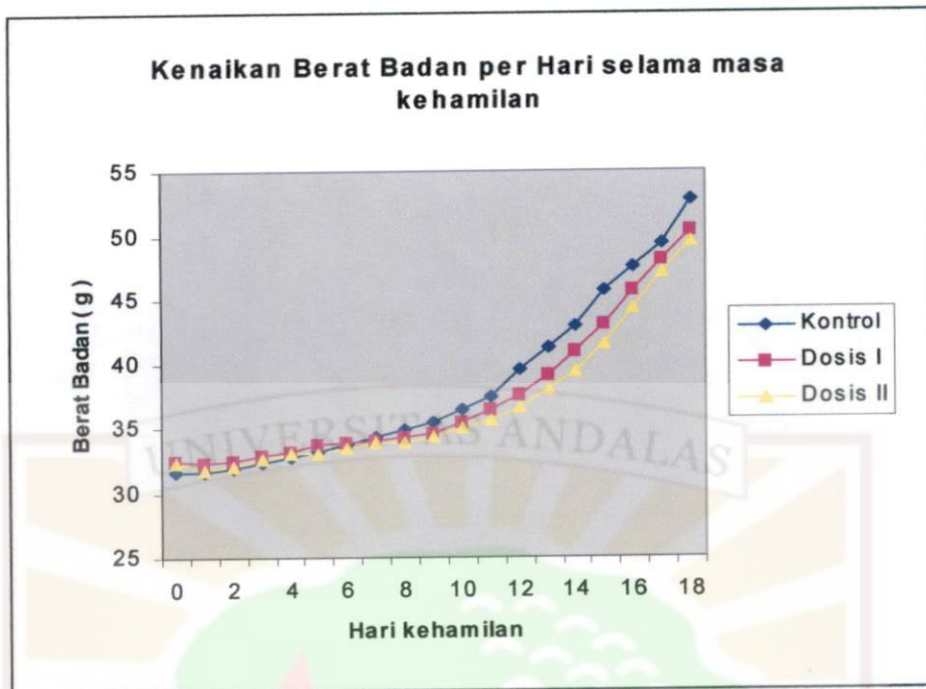


Gambar 11. Alat Pengukur Darah

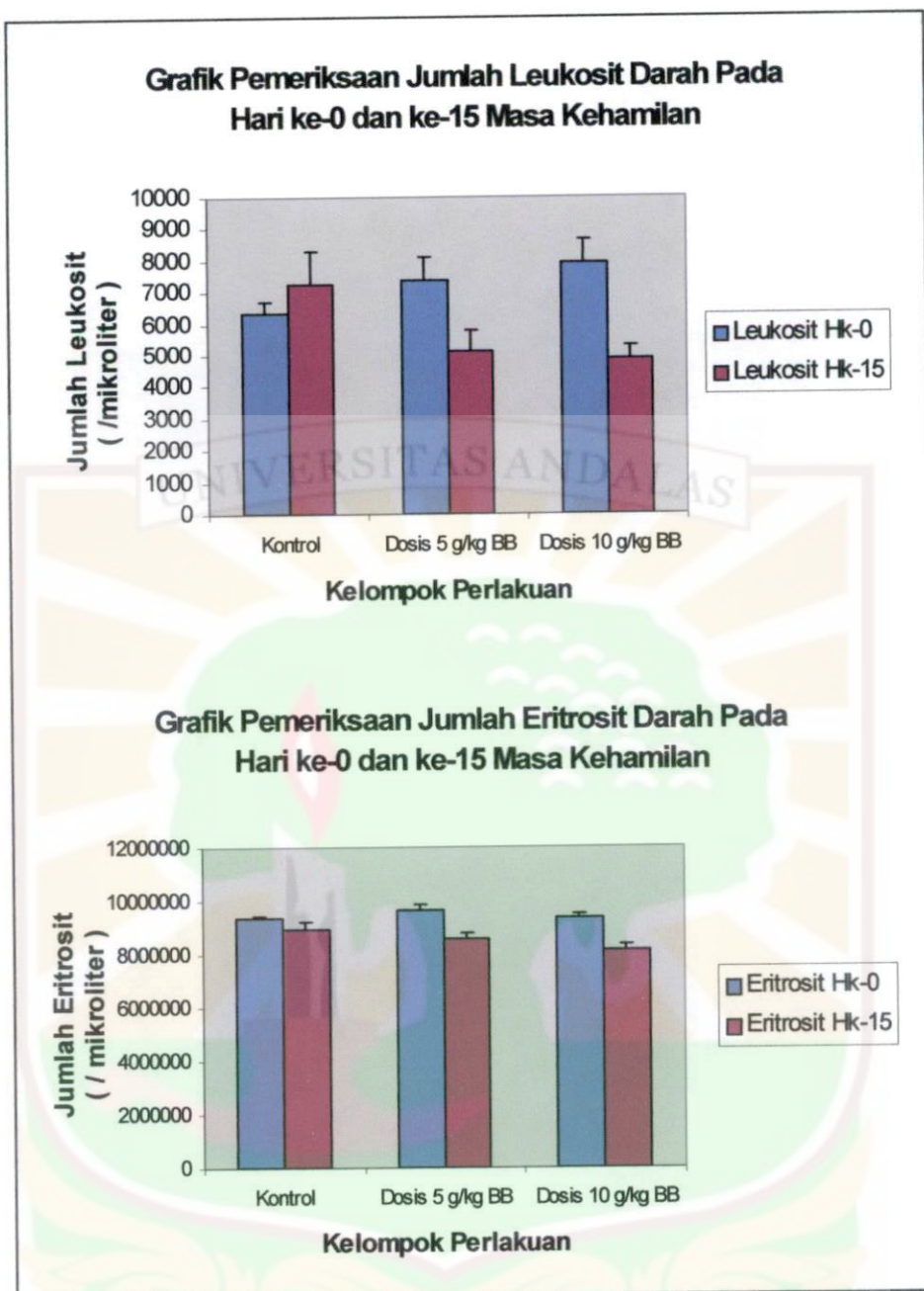




Gambar 12. Grafik rata-rata berat badan mencit hari ke-0 dan ke-18 masa kehamilan Terdapat perbedaan bermakna  $P ( 0,037 ) < 0,05$

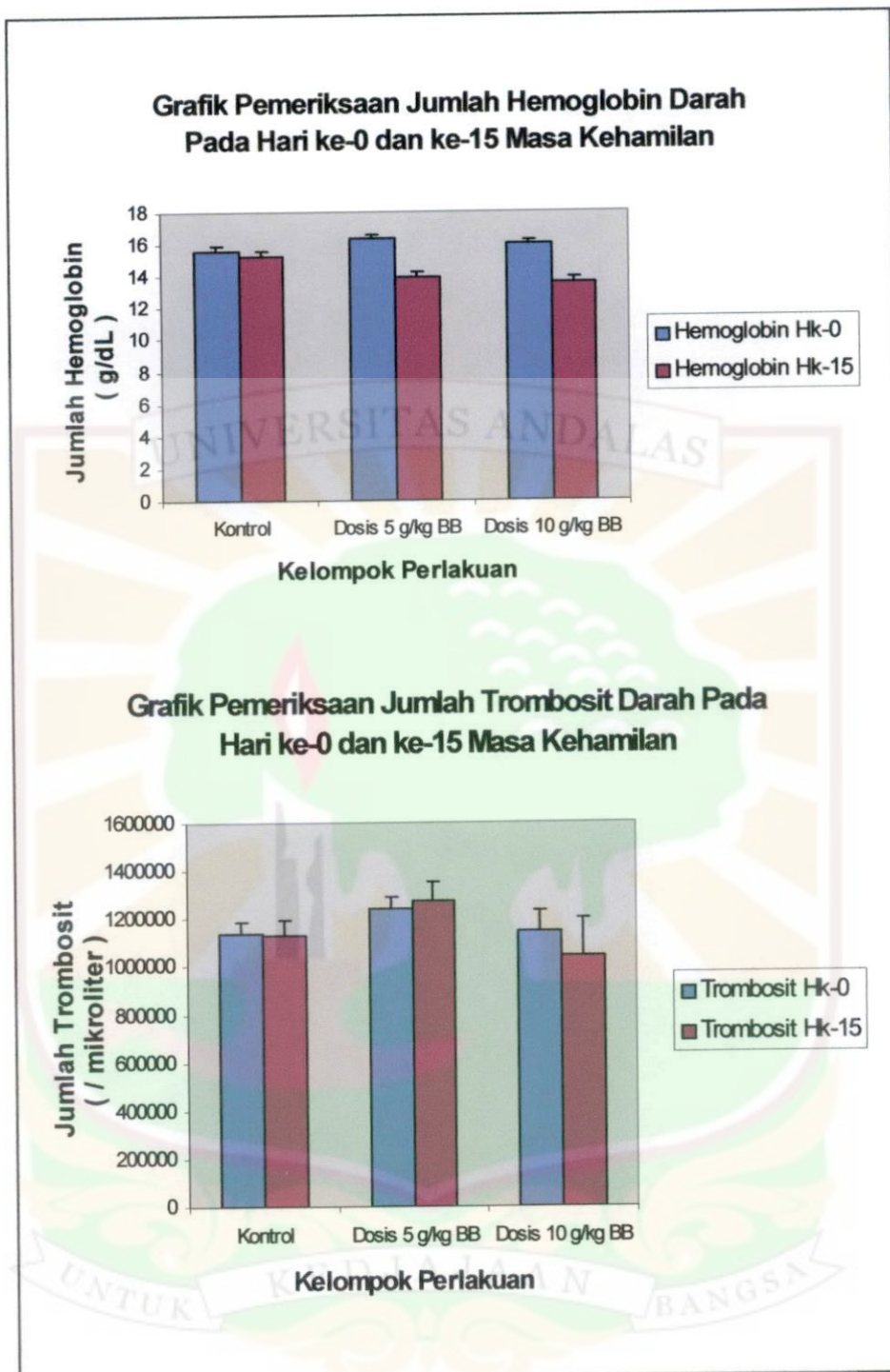


Gambar 13. Grafik kenaikan rata-rata berat badan induk mencit selama kehamilan pada tiap kelompok dosis (berbeda nyata pada  $P 0,05$ ,  $F$  hitung = 3,368)

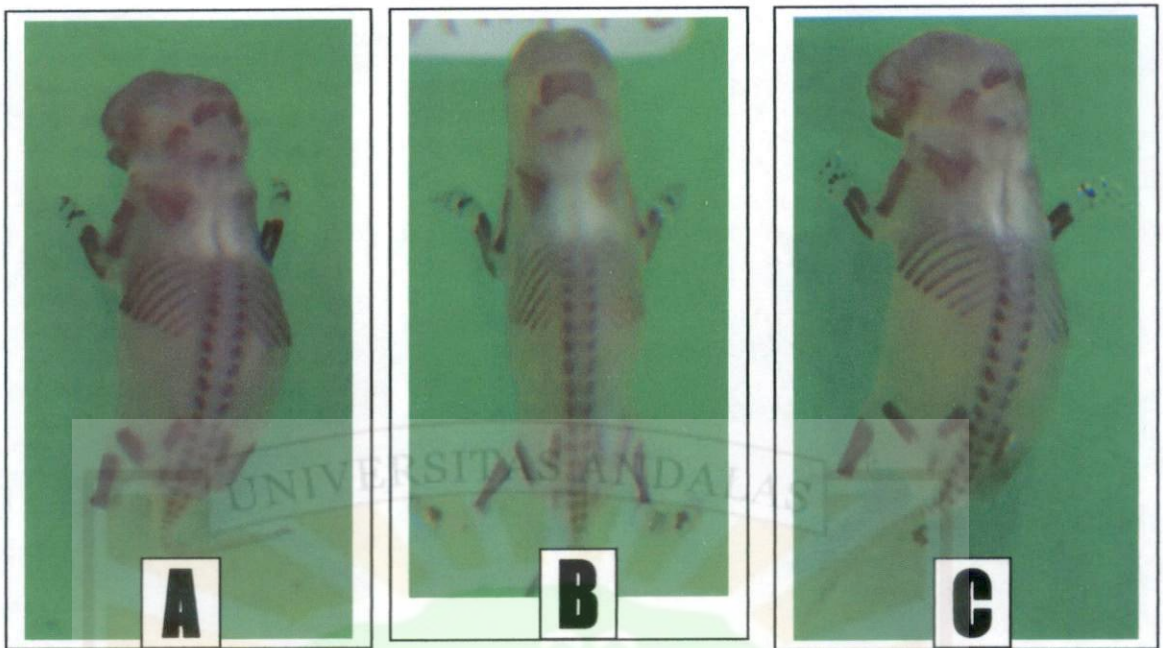


Gambar 14. Grafik Pemeriksaan Jumlah Leukosit dan Eritrosit Darah pada Hari ke-0 dan ke-15 Masa Kehamilan





Gambar 15. Grafik Pemeriksaan Jumlah Hemoglobin dan Trombosit Darah pada Hari ke-0 dan ke-15 Masa Kehamilan



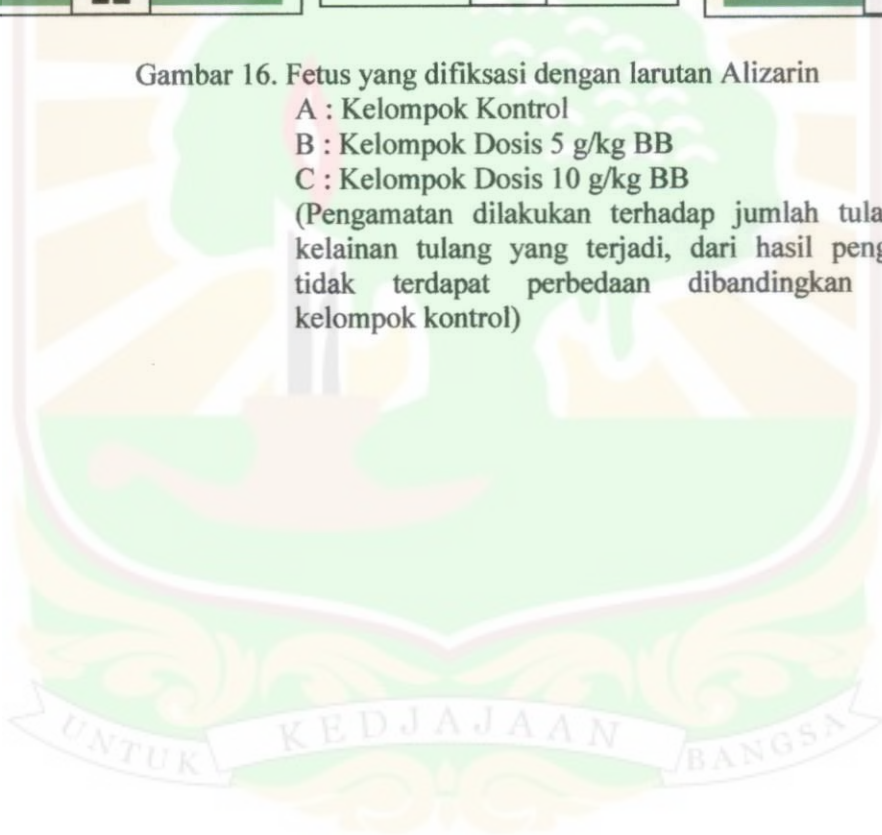
Gambar 16. Fetus yang difiksasi dengan larutan Alizarin

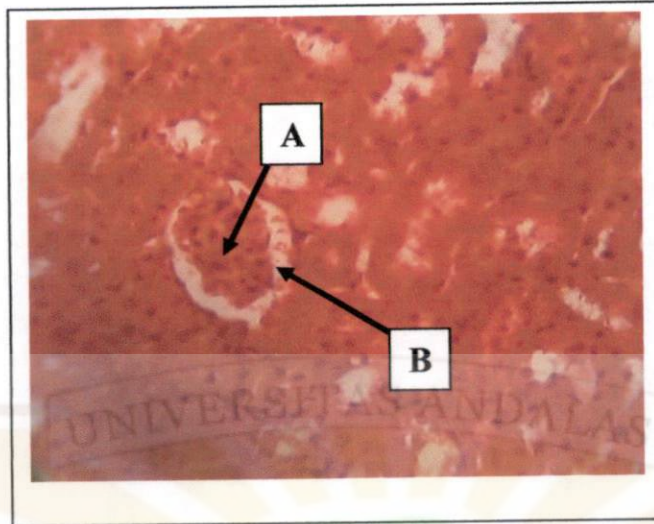
A : Kelompok Kontrol

B : Kelompok Dosis 5 g/kg BB

C : Kelompok Dosis 10 g/kg BB

(Pengamatan dilakukan terhadap jumlah tulang dan kelainan tulang yang terjadi, dari hasil pengamatan tidak terdapat perbedaan dibandingkan dengan kelompok kontrol)



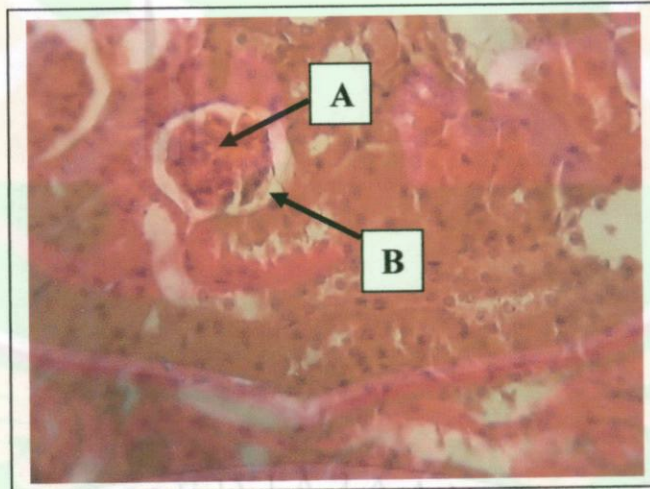


Gambar 17. Histologis glomerulus ginjal induk kelompok kontrol  
( perbesaran 400x, pewarnaan Hematoksilin-Eosin )

A = Glomerulus normal

B = Ruang antara glomerulus dan kapsula bowman

Glomerulus dikelilingi kapsul Bowman membentuk ruang Bowman, jarak antara glomerulus dan kapsul Bowman terlihat normal



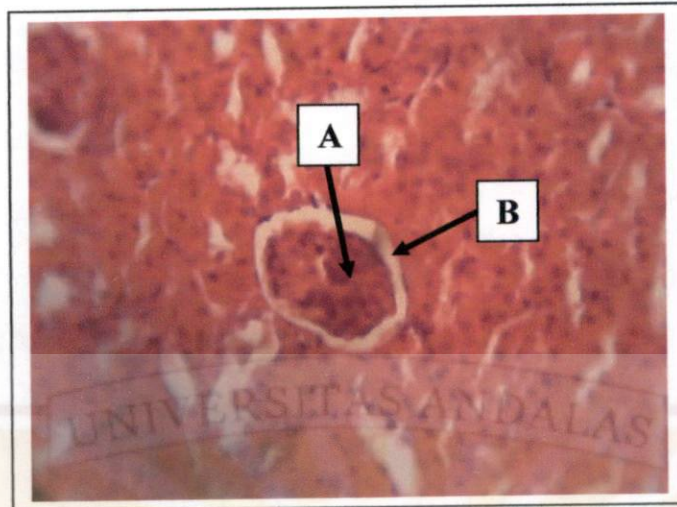
Gambar 18. Histologis glomerulus ginjal induk kelompok Dosis 5 g/kg BB  
( perbesaran 400x, pewarnaan Hematoksilin-Eosin )

A = Glomerulus normal

B = Ruang antara glomerulus dan kapsula bowman

Glomerulus dikelilingi kapsul Bowman membentuk ruang Bowman, jarak antara glomerulus dan kapsul Bowman terlihat normal



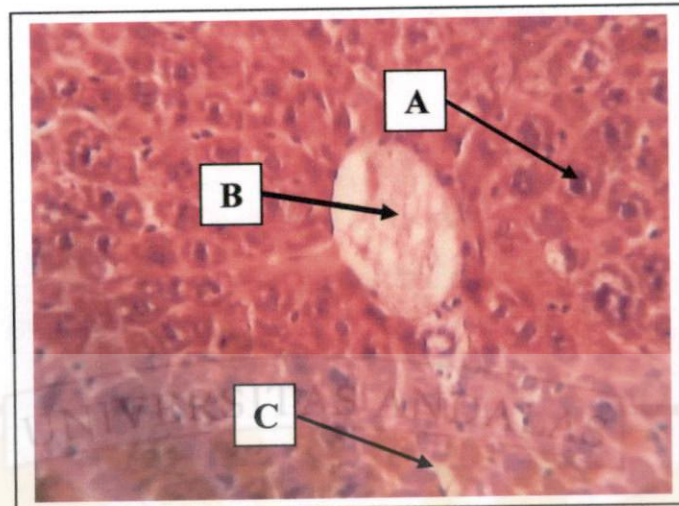


Gambar 19. Histologis glomerulus ginjal induk kelompok Dosis 10 g/kg BB  
( perbesaran 400x, pewarnaan Hematoksilin-Eosin )

A = Glomerulus normal

B = Ruang antara glomerulus dan kapsula bowman

Glomerulus dikelilingi kapsul Bowman membentuk ruang Bowman, jarak antara glomerulus dan kapsul Bowman terlihat normal



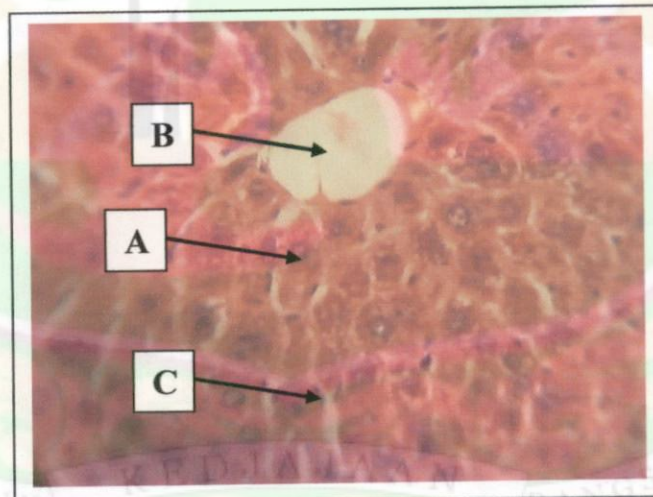
Gambar 20. Histologis hati induk kelompok kontrol  
( perbesaran 400x, pewarnaan Hematoksilin-Eosin )

A = Sel hati

B = Vena sentralis

C = Sinusoid

Dinding pembuluh vena sentralis utuh dengan sel-sel endotelium yang tersusun rapat, hepatosit teratur membentuk lempeng, sinusoid normal, inti sel bulat



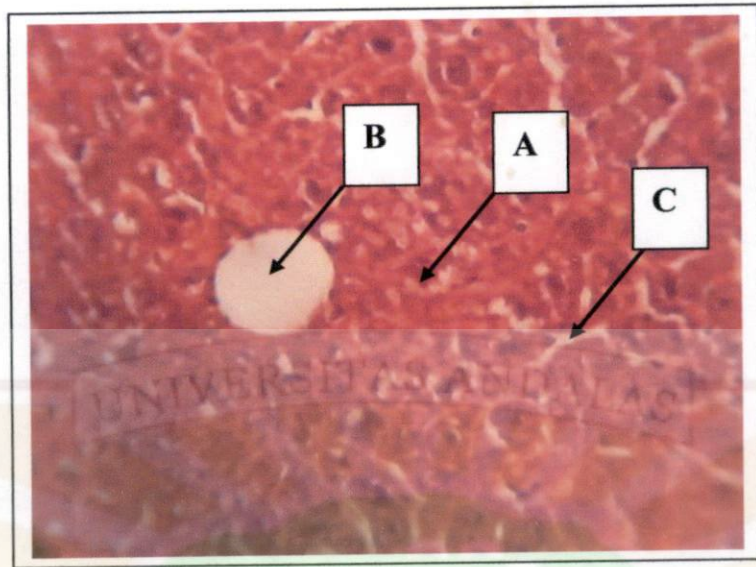
Gambar 21. Histologis hati induk kelompok dosis 5 g/kg BB  
( perbesaran 400x, pewarnaan Hematoksilin-Eosin )

A = Sel hati

B = Vena sentralis

C = Sinusoid

Dinding pembuluh vena sentralis utuh dengan sel-sel endotelium yang tersusun rapat, hepatosit teratur membentuk lempeng, sinusoid normal, inti sel bulat



Gambar 22. Histologis hati induk kelompok dosis 10 g/kg BB  
( perbesaran 400x, pewarnaan Hematoksilin-Eosin )

A = Sel hati

B = Vena sentralis

C = Sinusoid

Dinding pembuluh vena sentralis utuh dengan sel-sel endotelium yang tersusun rapat, hepatosit teratur membentuk lempeng, sinusoid normal, inti sel bulat

